N° 224

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

FRANÇOISE PETRUS

1re THÈSE

ÉTUDE EN SÉRIE CYCLOPROPANIQUE

2e THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le *Juin* 1961 *devant la Commission d'Examen*

MM. MOUSSERON, *Professeur*, *Président.*
JACQUIER, *Professeur* } *Assesseurs*
FALGUEIRETTES, *Maître de Conférences* }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1961

Etude en série cyclopropanique

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

FRANÇOISE PETRUS

1re THÈSE

ÉTUDE EN SÉRIE CYCLOPROPANIQUE

2e THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le *Juin* 1961 *devant la Commission d'Examen*

MM. MOUSSERON, *Professeur*, — *Président.*

JACQUIER, *Professeur* } *Assesseurs*

FALGUEIRETTES, *Maître de Conférences* }

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
(Pierre-Rouge)

1961

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

MM.

Doyen	B. CHARLES, Mathématiques pures.
Assesseur	R. JOUTY, Physique.
Professeurs honoraires ...	J. PAVILLARD, R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIÈRE, E. TURRIÈRE, J. SOULA, G. DENIZOT.
Professeurs titulaires	M. MOUSSERON, Chimie organique. L. EMBERGER, Botanique. C. BOUHET, Physique. P. MATHIAS, Zoologie et Biologie générale. P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie. Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie Générale. Mlle G. CAUQUIL, Chimie organique. J. GRANIER, Physique. J.-L. TROCHAIN, Botanique coloniale. J. SALVINIEN, Chimie - Physique. G. COUCHET, Mécanique Supérieure. J.-P. KAHANE, Analyse Supérieure. Mlle A.-M. VERGNOUX, Physique. P. SILBER, Chimie minérale. J. AVIAS, Géologie. P. VIELES, Chimie. J. RABINOVITCH, Physique. E. KAHANE, Chimie biologique. J.-J. MOREAU, Mécanique rationnelle. J. MOTTE, Botanique. R. NOZERAN, Botanique.
Professeur associé	E. AKUTOWICZ, Mathématiques.
Professeurs sans chaire ...	Mme J. CHARLES, Mathématiques. C. CHALIN, Physique. R. JACQUIER, Chimie. Mlle de POUCQUES, Botanique.
Maîtres de Conférences ...	R. LAFONT, Physique. I. ASSENMACHER, Physiologie animale. J. FALGUEIRETTES, Minéralogie. L. EUZET, Zoologie. C. ROUMIEU, Mathématiques. J. PERETTI, Physique. M. MATTAUER, Géologie. P. CAILLON, Physique. J. REMY, Géologie. G. TOURNE, Chimie minérale. H. ANDRILLAT, Astronomie. P. MURAOUR, Géophysique appliquée. Mme VERNET-CORNUBERT, Biologie animale. A. BONNET, Botanique. P. DEMANGEON, Géologie. E. GROUBERT, Physique. H. CHRISTOL, Chimie. Mme LAFON, Mathématiques. J. ROUZAUD, Chimie.
Chargés d'Enseignement ...	M. LEFRANC, Mathématiques. A. MARTINEAU, Mathématiques.
Secrétaire principal	E. SIAU.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON MARI

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre Correspondant de l'Académie des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUIER

Professeur à la Faculté des Sciences

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FALGUEIRETTES

Maître de Conférences à la Faculté des Sciences

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553811_0024

AVANT-PROPOS

Je suis heureuse de pouvoir exprimer à Monsieur le Professeur MOUSSERON toute ma reconnaissance pour m'avoir acceptée au nombre de ses chercheurs en me permettant la préparation de cette thèse dans son laboratoire. Son enthousiasme communicatif, la sûreté de son jugement, ses qualités de chef, son érudition scientifique n'ont d'égal que la bienveillante sollicitude qu'il m'a toujours témoignée en toutes circonstances et qui n'a fait qu'accroître mon attachement envers lui.

Que Monsieur le Professeur MOUSSERON veuille bien trouver ici le témoignage de mon admiration et de mes remerciements émus.

Monsieur le Professeur JACQUIER a suivi ce travail de sa bienveillante attention, me faisant profiter de ses conseils et de ses vastes connaissances. Il m'a initiée à la recherche et je lui dois mes premières joies de la découverte. Je l'en remercie vivement et lui exprime ma profonde gratitude pour toute la confiance qu'il a bien voulu m'accorder.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur le Professeur FALGUEIRETTES qui me fait l'honneur de siéger à ce jury et de juger ce travail.

Mes camarades de laboratoire savent combien je leur sais gré de l'esprit d'équipe et d'entraide qu'ils ont su créer dans notre groupe, faisant régner une ambiance sympathique et amicale. Je les en remercie.

INTRODUCTION

Notre travail est axé sur la synthèse et l'étude de produits polycycliques à noyau cyclopropanique. L'action des composés diazo sur les dérivés éthyléniques constitue une méthode d'une grande généralité pour l'obtention de composés cyclopropaniques. Parmi ces réactions à radicaux libres, nous avons utilisé la décomposition catalysée par le cuivre du diazoacétate d'éthyle et de diazocétones (diazoacétone-diazoacétophénone) qui, par intervention transitoire d'un carbène, réagissent sur une liaison éthylénique de carbures pour donner un noyau cyclopropanique portant un groupement carbéthoxy, acétyle, ou benzoyle.

Dans les mêmes conditions, nous avons pensé à la décomposition du diazomalonate d'éthyle ; des composés bifonctionnels sur le noyau cyclopropanique ayant été déjà obtenus par réaction ionique à partir du malonate d'éthyle sodé.

D'autre part, la fragilité du noyau cyclopropanique a conduit à l'examen des transpositions dans certains cas de dérivés bicycloheptaniques en dérivés cyclohepténiques que nous avons été amenés à synthétiser dans une première partie de notre travail.

La deuxième partie décrit la préparation de produits polycycliques nouveaux dont la stéréochimie est discutée.

Dans la troisième partie, nous étudions le rôle du groupement cyclopropyle en tant que substituant dans des composés nouvellement synthétisés : oximes de cétones α cyclopropylées ; pyrazole et pyrazoline cyclopropylés en trois.

Le réarrangement de Beckmann effectué sur les cétoximes précédentes a permis la détermination des configurations de celles-ci qui n'avait pas été abordées dans la littérature et nous présentons la première étude de composés hétérocycliques substitués par un groupement cyclopropyle.

CHAPITRE I

TRANSPOSITION DANS LA SÉRIE DU BICYCLO (4-1-0) HEPTANE

SYNTHÈSE DE LA CYCLOHEPTÈNE 1 ONE 3

L'obtention de cyclopropanones s'avère être particulièrement difficile. Il est connu que la cyclopropanone elle-même n'existe que sous forme d'hydrate (I), isolé par Lipp, Buchkremer et Seeles [1] par action du diazométhane sur un excès de cétène. Cette réaction faite à —70° [2] avec un excès de diazométhane conduit à la cyclobutanone (II) par l'intermédiaire de la cyclopropanone dont la formation a été démontrée par Roberts [3] mais qui n'a pas pu être isolée.

Si Conia et Lerivend [4] préparèrent la cyclobutanone par ozonisation du méthylène cyclobutane, ils n'obtinrent pas la cyclopropanone à partir du méthylène cyclopropane ; de même Ingold [5] et Dem'Yanov [6] à partir de l'acide hydroxycyclopropane carboxylique (III) n'obtinrent que des produits d'ouverture (acroléine ou acide propionique).

Jacquier et Soulier [7], reprenant les travaux de Guha et Nath [8] qui pensaient avoir préparé l'isopropyl 1, méthyl 4 bicyclo (3, 1, 0) hexanone 6 par déshalogénation zincique de la dibromomenthone (IV), ont montré que cette réaction conduisait à une α menthénone (V).

Notons cependant la préparation et la caractérisation de la diméthyl 2, 3, diphényl 2, 3, cyclopropanone, seule cyclopropanone actuellement connue, par Cogdell [9].

Par contre plusieurs acétals de cyclopropanone (VI) sont préparés par Elvain et Weyna [10] par action de carbènes (dichlorocarbène, phénylchlorocarbène), sur des acétals de cétènes (VII).

L'élimination du chlore conduit suivant le produit de départ au diéthylacétal du phényl 1 cyclopropène 1 one (VIII), ou au diéthylacétal de la cyclopropanone (IX).

Dull et Abend [11] rapportent la formation du diéthylacétal de la cyclopropanone et de la phénylcyclopropanone (X) par l'action du diazométhane sur les diéthylacétals du cétène et du phénylcétène ; de même Breslow et ses coll. [12], la formation de la diphénylcyclopropénone (XI) par action du chlorure de benzylidène en présence de tertiobutylate de potassium sur le diéthylacétal du phénylcétène.

L'action du dibromocarbène sur le diphénylacétylène après hydrolyse basique aurait permis à Vol'pin, Koreskov et Kursanov [13] de préparer la diphényl 1, 2 cyclopropénone (XI) et celle du dichlorocarbène sur le dipropylacétylène a conduit Breslow et Peterson [14] à la dipropylcyclopropénone (XII) (Tableau A_1).

La synthèse de cyclopropénones paraît plus accessible que celle des cyclopropanones ; la forte conjugaison existant dans ce noyau, créant des systèmes de résonance analogues aux tropolones, voisins des systèmes aromatiques, renforce la stabilité du cycle à 3 éléments.

Etant donné la plus grande stabilité de ce cycle dans le système bicyclo (4, 1, 0) heptanique, on pouvait espérer dans cette série la synthèse d'une cyclopropanone et dans ce but, envisager préalablement la préparation du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XIII). (Tableau B_1).

Deux voies d'accès ont été données par Mousseron, Jacquier et Mlle Fraisse [15] et ont été étudiées :

— La réaction de Baeyer Villiger appliquée à l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XIV).

— La désamination nitreuse de l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XV).

A partir de l'acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique 7 (XVI) dont la structure trans a été démontrée par Jacquier et Viallefont [16], on obtient avec conservation de configuration l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane trans (XIV) identique à celui résultant de l'action de la diazoacétone sur le cyclohexène obtenu par Sorm et ses coll. [17].

La stéréospécificité de la réaction de Baeyer Villiger a été très nettement démontrée.

L'oxydation par l'acide perbenzoïque de l'acétyl 1 méthyl 2 cyclohexanone et de l'acétyl 1 méthyl 2 cyclopentanone [18], de cétones stéroïdes [19] et de la phényl 3 butanone 2 [20], optiquement active, impliquent que cette oxydation se fait avec une rétention complète de l'assymétrie et de la configuration.

Cependant, avec l'acétylcyclopropane, étant donné la plus faible réactivité du carbonyle conjugué à un noyau cyclopropanique, l'acide perbenzoïque ne donne aucune réaction [21] et seul l'acide peroxytrifluoroacétique permet d'obtenir l'acétate de cyclopropyle [22].

Ce même réactif donne avec l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane trans un ester acétique (XVII) qui est réduit par l'hydrure d'aluminium lithium en bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (XIII). Le spectre I.R. de ce produit ne présente aucune bande dans la région 1670 cm^{-1}, montrant l'absence de tout produit éthylénique ou de tout produit carbonylé qui proviendrait éventuellement d'une rupture de cycle à 3 éléments.

L'isomérisation de l'alcool précédent en milieu sulfurique est effectuée suivant la méthode de Dreiding et Hartmann [23] par une solution sulfurique de dinitro 2,4 phénylhydrazine, et par la technique de Julia et Huynh [24] utilisant l'acide sulfurique dilué et l'acide sulfurique concentré. Elle nous conduit au méthylalcyclohexane (XVIII), caractérisé par sa D.N.P.

La réaction d'Oppenauer sur le bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XIII), après une isomérie préalable en méthylalcyclohexane, a conduit par une réduction de Meerwein Pondorf au méthylolcyclohexane (XIX) et l'oxydation par le bioxyde de manganèse donne naissance uniquement au méthylal 1 cyclohexène (XX).

L'obtention d'une cyclopropanone bicyclique avait échoué et il restait à envisager la deuxième méthode par laquelle les auteurs précédents [15] pensaient l'avoir préparée : désamination nitreuse de l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XV) et réaction d'Oppenauer sur l'alcool obtenu.

L'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XV) est obtenu par une réaction de Curtius [15] qui s'effectue avec conservation de la configuration comme le montrent Arnold et Richardson [25], Jones et Wallis [26] et Wheland [27].

Mlle Fraisse [28] ayant prouvé que le chlorure de l'acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique 7 (XXI) avait la configuration trans de l'acide, la réaction de Curtius doit donc donner l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane trans (XV).

Une transposition ou une rupture du cycle à 3 éléments qui donnerait soit l'aminométhyl 1 cyclohexène, soit l'amino 3 cycloheptène étant toujours à craindre, la structure cyclopropanique de l'amine isolée a été soigneusement contrôlée.

Son spectre I.R. ne montre qu'une bande à 1613 cm^{-1} correspondant à la vibration de déformation N - H et la bande correspondant à la vibration de valence C = C visible dans le spectre des amines éthyléniques n'apparaît pas. D'autre part, l'amine provenant de la réaction de Curtius a été N-diméthylée par la méthode de Clarke et Emschwiller. Son picrate est nettement distinct de ceux correspondants au N-diméthylaminométhyl 1 cyclohexène [29] et au N-diméthylamino 3 cycloheptène. Ce dernier a été synthétisé par l'action de la diméthylamine sur le bromo 3 cycloheptène. C'est donc bien l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane trans (XV) qui a été isolé dans la réaction de Curtius. Rappelons d'ailleurs que l'aminocyclopropane et l'aminophényl 2 cyclopropane sont obtenus par une méthode identique à partir des acides cyclopropane carboxylique (1) et phényl 2 cyclopropane carboxylique [30].

La désamination nitreuse de l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane n'a pu être réalisée que par action du nitrite d'argent sur le chlorhydrate comme l'indiquent Mousseron, Jacquier et Mlle Fraisse [15]. Elle conduit à un mélange complexe. Outre les bandes OH dans la région 3 330 cm^{-1} le spectre I.R. présente 3 bandes à 1 730 cm^{-1}, à 1 689 cm^{-1} et à 1 645 cm^{-1}.

La bande de très faible intensité à 1 730 cm^{-1} pourrait éventuellement correspondre à la présence d'une trace de méthylalcyclohexane (XVIII) provenant d'une transposition acido-catalysée du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XIII). Quant à la bande 1 689 cm^{-1}, elle correspond vraisemblablement à un produit carbonylé α éthylénique qui n'a pu être identifié. La présence d'un composé carbonylé éthylénique a également été signalée par Dougnac [31] dans la désamination nitreuse de l'amino 6 bicyclo (3, 1, 0) hexane.

A partir du produit de désamination, nous avons isolé de façon largement prédominante le phényluréthane (F = 102°) qui avait été précédemment attribué au bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 cis [15] et que nous avons identifié comme étant le cycloheptène 1 ol 3 (XXII). Un deuxième phényluréthane (F = 87°) a été isolé en plus faible quantité et correspond à un bicyclo (4, 1, 0) heptanol (XIII). En effet, l'action de la dinitro 2,4 phénylhydrazine en milieu sulfurique selon la technique de Dreiding et Hartmann [23] conduit à la D.N.P. du méthylalcyclohexane (XVIII), isomérisation qui n'a pas lieu pour le cycloheptène 1 ol 3 (XXII). Le méthylol 1 cyclohexène n'a pu être mis en évidence dans le produit de désamination. Rappelons qu'en milieu acide, il est transposé en méthyl 2 cyclohexanone [23].

Le phényluréthane (F = 87°) pourrait être le dérivé du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 cis, mais l'identité des points de fusion des dérivés des cycloheptène 1 ol 3 (XXII) et du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (F = 102° et F = 101°) peut rendre difficile sinon impossible la séparation du deuxième phényluréthane par recristallisation et

une trace du premier pourrait être la cause de l'abaissement du point de fusion, comme pourrait le laisser supposer le repérage des points de fusion des différents mélanges :

— mélange des phényluréthanes du cycloheptène 1 ol 3 (XXII) et du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (XIII) : 86° ;

— mélange du phényluréthane (F = 87°) et du phényluréthane du cycloheptène 1 ol 3 (XXII) : 86° ;

— mélange du phényluréthane (XIII') F = 87° et du phényluréthane du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (XIII) : 91-95°.

La désamination nitreuse de l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane trans (XV) conduit donc à un bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XIII') dont nous n'avons pu déterminer la configuration et de façon prédominante à un cycloheptène 1 ol 3 (XXII) dont nous allons maintenant indiquer la synthèse,

Notons que l'action de l'acide nitreux sur la cyclopropylamine conduit uniquement à l'alcool allylique [1].

La réaction d'Oppenauer appliquée au produit de désamination nous a permis d'isoler uniquement la cycloheptène 1 one 3 (XXIII) et non la bicyclo (4, 1, 0) heptanone 7. L'obtention de celle-ci par l'intermédiaire d'alcools correspondants est donc impossible à envisager.

La synthèse du cycloheptène 1 ol 3 (XXII) pourrait être réalisée par différentes méthodes et tout d'abord en passant par l'intermédiaire de la cycloheptène 1 one 3 (XXIII). Quoique mentionnée dans la littérature [32] [33], cette cétone n'avait pas été décrite jusqu'aux travaux de Braude et Evans [34] qui l'ont préparée par déshalogénation par la collidine de la bromo 2 cycloheptanone. Mais l'intensité du maximum d'absorption U.V. à 227 mμ correspondant bien à une cétone α éthylénique, était la moitié de la valeur attendue et la semi-carbazone brute montrait deux bandes (265 mμ et 227 mμ) correspondant respectivement à une cétone éthylénique conjuguée [35] et non conjuguée [36]. Une seule dinitrophénylhydrazone fondant à 122° était donnée. Cette méthode n'était pas utilisable.

Plus récemment, Treibs et Grossmann [37] donnent une synthèse de la cycloheptène 1 one 3 (XXIII) utilisant les étapes suivantes (Tableau C_1) :

Chloration de la cycloheptanone en présence de carbonate de calcium, formation de l'acétal (XXV) de la chloro 1 cycloheptanone (XXIV) en présence d'acide paratoluène sulfonique, déchloration de l'acétal par la potasse avec formation de l'acétal de cyclohepténone (XXVI) et coupure de l'acétal par l'acide oxalique pour donner les cyclohepténones (XXIII et XXVII).

Ces auteurs n'envisagent pas la possibilité de la formation simultanée de la cétone non conjuguée, signalée par BRAUDE et EVANS [34] et caractérisent leur produit uniquement par sa D.N.P. (F = 141°). Reproduisant la synthèse de TREIBS et GROSSMANN nous avons constaté qu'il y a effectivement formation d'un mélange de cétones α et β éthyléniques. Le spectre I.R. présente en effet, deux bandes à 1 689 cm^{-1} et 1 667 cm^{-1}.

Comparons le spectre I.R. aux données de la littérature concernant les spectres I.R. de la cycloheptanone et de la benzosubérone. Dans une étude spectrale de benzocyclanones, SHUBERT et SWEENEY [38] notent la bande d'absorption du carbonyle à 1 704 cm^{-1} pour la cycloheptanone et à 1 676 cm^{-1} pour la benzosubérone, le spectre étant pris sur le produit pur. Notons que la littérature donne 1 683 cm^{-1} [39-40], pour la benzosubérone pure, 1 699 cm^{-1} [39], 1 701 cm^{-1} [41], pour la cycloheptanone pure et 1 706 cm^{-1} [43] 1 704 cm^{-1} [43], 1 709 cm^{-1} [42], pour la cycloheptanone dans le tétrachlorure de carbone.

Nous pouvons donc attribuer la bande à 1 667 cm^{-1} à la cyclohepténone conjuguée, comparable à celle de l'absorption du carbonyle de la benzosubérone (1 676 cm^{-1}) et la bande à 1 689 cm^{-1} à la cétone non conjuguée (XXVII), intermédiaire entre celle de la cycloheptanone et de la cyclohepténone conjuguée.

D'autre part la réduction par l'hydrure d'aluminium lithium conduit à un mélange d'α et β cyclohepténols (XXII et XXVIII) caractérisés par leurs phényluréthanes (F = 102° et F = 79°). Le spectre I.R. du mélange donne la bande caractéristique C = C à 1 650 cm^{-1} dans le tétrachlorure de carbone.

La synthèse du cycloheptène 1 ol 3 (XXII) a finalement été réalisée à partir du bromo 3 cycloheptène (XXIX) provenant de l'action du N-bromosuccinimide sur le cycloheptène (XXX) obtenu par déshydratation du cycloheptanol (XXXII) par l'acide β naphtalène sulfonique. BRAUDE et EVANS [34] ont signalé que ce dérivé halogéné n'est que partiellement hydrolysé par une solution concentrée bouillante de carbonate de sodium. Utilisant le mode opératoire de BERLANDE [44], nous avons isolé à l'état pur le cycloheptène 1 ol 3 (XXII).

Le spectre I.R. donne la bande caractéristique C=C à 1653 cm^{-1} dans le tétrachlorure de carbone ; son phényluréthane est identique à celui isolé de façon prédominante à partir du produit de désamination nitreuse de l'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XV), L'oxydation de cet alcool, soit par la réaction d'Oppenauer en présence de benzoquinone, soit par le bioxyde de manganèse, nous a finalement donné la cycloheptène 1 one 3 (XXIII) et sa D.N.P. = 142-3° est identique à celle qui provient de l'oxydation du produit de désamination nitreuse.

Le spectre I.R. de cette cétone (dans CCl_4) donne une bande large à 1 667 cm^{-1} qui masque complètement la bande correspondant à la vibration C = C.

L'obtention d'une cyclopropanone même dans un système bicyclique s'est avérée impossible en série bicyclo (4 ,1 , 0) heptane par suite de la facilité de transposition de cette série en série cyclohepténique de même qu'en série bicyclo (3, 1, 0) hexane comme l'a montré Dougnac [31].

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Carbéthoxy 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane

1 — *Diazoacétate d'éthyle*

Le méthylène aminoacétonitrile (technique des Organic Synthèses [45] donne le chlorhydrate de glycocollate d'éthyle (mode opératoire de BÉSINET [46]) qui sert à préparer le diazoacétate d'éthyle suivant la méthode des Organic Synthèses [47].

2 — *Action du diazoacétate d'éthyle sur le cyclohexène* (d'après le mode opératoire d'EBEL, BRUNNER et MANGELLI [48] modifié par Mlle FRAISSE [28] et BÉSINET [46]).

Dans un ballon à 3 tubulures (agitateur, ampoule à brome, réfrigérant relié à une cuve à gaz permettant d'apprécier le débit d'azote dégagé) on verse 220 cc de cyclohexène anhydre sur 7 g de cuivre pulvérisé, soigneusement lavé à l'alcool, à l'éther anhydre et au cyclohexène anhydre. On introduit goutte à goutte 114 g de diazoacétate d'éthyle en solution dans 110 cc de cyclohexène, la température du bain d'huile étant maintenue vers 80°. On règle l'addition de manière à obtenir un débit constant d'azote bulle à bulle. On chasse le cyclohexène et on distille. On obtient 102 g d'ester $Eb_{20\,mm} = 112°$. Rdt 61 %.

Les points de fusion ont été pris en capillaire et non corrigés.

Les spectres U.V. ont été déterminés avec un spectrophotomètre Beckman.

Les spectres I. R. ont été pris avec un spectrophotomètre à double faisceau Perkin-Elmer, modèle 21 ou 221.

Acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique 7 (XVI)

Dans un ballon, on laisse à reflux 3 heures 100 g d'ester, 250 cc de soude 40 %. On ajoute 125 cc d'alcool à 95° pour homogénéiser ; on chasse l'alcool sous vide, on verse dans 300 cc d'eau et l'on extrait les produits neutres à l'éther. Les eaux sont acidifiées par l'acide chlorhydrique à 50 % en refroidissant en présence d'éther. On extrait à nouveau à l'éther. L'éther d'extraction est séché sur sulfate de sodium, chassé. On obtient l'acide cristallisé F = 97°.

On obtient 75 g. Rdt = 90 %.

Chlorure de l'acide bicyclo (4, 1, 0) carboxylique 7 (XXI)

Dans un ballon rodé (réfrigérant, ampoule à brome) on introduit 75 g d'acide dissous dans 150 cc d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 112 g de chlorure de thionyle redistillé. L'addition terminée, on maintient le reflux pendant 4 heures. On chasse l'excès de chlorure de thionyle sous vide. On distille. On obtient 75 g de chlorure d'acide, $Eb_{25\ mm}$ = 112°. Rdt = 90 %.

Amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XV) (suivant la méthode de Richardson et Arnold [25] et Mlle Fraisse [28]).

28 g de chlorure d'acide dissous dans 450 cc d'acétone pure sont mis dans un ballon à 3 tubulures de 1 litre (réfrigérant, agitateur, ampoule à brome) et refroidis. On ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 40 g d'azothydrate de sodium dans 270 cc d'eau. L'addition terminée on agite encore 15 mn, on verse dans l'eau et on extrait à l'éther. La couche éthérée est lavée au bicarbonate de sodium dilué, puis à l'eau. On ajoute 140 cc d'acide acétique à 70 %. On chasse l'éther à température ambiante sous vide. On ajoute 264 cc d'acide acétique à 70 % et le mélange est chauffé au bain d'eau pendant deux heures. On verse 405 cc d'acide chlorhydrique concentré et on chauffe à reflux une nuit. La solution froide est versée dans l'eau et extraite à l'éther. La phase aqueuse qui contient le chlorhydrate d'amine est concentrée sous pression réduite jusqu'à 100 cc puis alcalinisée avec une solution de soude 40 % et extraite à l'éther. On distille 9,8 g d'amine.

Eb_{24} = 74° — 75° Rdt = 50 %

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : δ N - H = 1 613 cm^{-1}

N-diméthyl amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane

450 mg de l'amine précédente sont traités par 500 mg d'acide formique, 1 cc de formol (à 35 %). On chauffe au bain-marie jusqu'à la fin de dégagement de gaz carbonique. On alcalinise à froid. On extrait à l'éther. On sèche sur carbonate de potassium. On distille.

Picrate (alcool) F = 158° à 164° (décomposition)

Analyse $C_{15}H_{20}O_7N_4$ = 368
Calc. : N % 15,21
Trouvé : N % 15,12

Désamination nitreuse de l'amine

D'après la méthode de Mlle Fraisse [28].

Dans un ballon à trois tubulures de 500 cc, on introduit 10 g de chlorhydrate de l'amine dissous dans 60 cc d'eau. Le chlorhydrate a été préparé en traitant une solution éthérée d'amine par l'acide chlorhydrique sec, puis filtré et lavé à l'éther anhydre (F = 224° avec décomposition). On chauffe au bain-marie à 60-70° et on laisse tomber peu à peu 15 g de nitrite d'argent en agitant et sans faire entrer de l'air de manière à pouvoir contrôler le dégagement d'azote grâce au tube à dégagement fixé sur le réfrigérant. L'addition dure environ 2 heures. Une fois terminée, on chauffe à reflux une demi-heure en laissant l'agitation. On refroidit et on extrait à l'éther. Après relargage, on lave l'éther plusieurs fois avec 3 cc de soude à 10 % jusqu'à ce que les eaux alcalines ne soient plus colorées. On lave ensuite avec 5 cc d'eau et on sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther. On distille 2,25 g d'alcool. $Eb_{20\ mm}$ = 94° (Rdt = 30 %).

On obtient un mélange cycloheptène 1 ol 3 (XXII) et bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XIII).

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : 1 730 cm^{-1}
1 689 cm^{-1}
1 645 cm^{-1}
ν OH : 3 350 cm^{-1}

Le phényluréthane 1 du cycloheptène 1 ol 3 a été isolé. F = 102° (benzène - éther de pétrole).

Analyse : $C_{14}H_{17}NO_2$
Calc. : N % 6,06
Trouvé : N % 6,15

Epreuve du mélange avec le phényluréthane du cycloheptène 1 ol 3 provenant de l'hydrolyse du bromo 3 cycloheptène. F (mélange) = 102°.

Le deuxième phényluréthane II fond à 87°, dérivé du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 cis ou mélange de dérivés provenant du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans et du cycloheptène 1 ol 3 qu'on ne pourrait séparer par cristallisation.

— Epreuve du mélange de II (F = 87°) et du phényluréthane du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (F = 101°). F = 91°-95°.

— Epreuve du mélange de II (F = 87°) et du phényluréthane du cycloheptène 1 ol 3 (F = 102°), F = 86°.

Cycloheptène 1 one 3 (XXIII)

Réaction d'Oppenauer en présence de benzoquinone, d'après le mode opératoire décrit par Cope et Coll. [49] et Mlle Fraisse [28].

Dans un ballon rodé, on porte à reflux pendant 1/2 heure 3 g du mélange d'alcool de désamination, 14,5 g de benzoquinone sublimée et 5,6 g d'isopropylate d'aluminium dans 350 cc de benzène anhydre. On laisse 3 heures à température ambiante et on remet à reflux 3 heures. Le mélange est laissé en contact 24 heures. Celui-ci étant refroidi, on verse en agitant 550 cc d'acide chlorhydrique à 5 %. La couche benzénique est décantée et les eaux-mères sont extraites à l'éther. Ether d'extraction et benzène sont réunis, lavés avec une solution de soude et à l'eau, séchés sur sulfate de sodium. L'éther chassé, on distille. On obtient 1,6 g de cétone (Rdt 20 %), $Eb_{20\ mm}$ = 79°.

Spectre I.R. ($C\ Cl_4$) : $\nu\ C = O$: 1 667 cm^{-1}

D.N.P. F = 141° -142°

Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290)

Calc. : N % 19,31

Trouvé : N % 19,30

N-diméthyl bicyclo (4, 1, 0) heptylcarboxamide 7 (XXXI)

(Méthode de Mlle Fraisse [28]).

On ajoute goutte à goutte avec agitation 87 g de chlorure de l'acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique 7 dans 600 cc de solution de diméthylamine 40 % refroidie à 0°. On laisse agiter 1 heure. On extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther. On distille $Eb_{1\ mm}$ = 105° (Rdt 90 %).

Acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XIV)

(Suivant la méthode de Mlle Fraisse [28]).

Dans un ballon de 2 litres à trois tubulures (agitateur, réfrigérant, ampoule à brome) où a été préparé le bromure de méthyl magnésium (à partir de 20 g de magnésium), on ajoute 200 cc de benzène anhydre et goutte à goutte, 51 g de N-diméthyl bicyclo (4, 1, 0) heptyl carboxamide 7. On agite 1 heure à température ambiante et 2 heures à reflux. On décompose en refroidissant énergiquement par eau et acide chlorhydrique 10 %. On extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium. On distille. On obtient 30 g de cétone. $Eb_{20\ mm}$ = 98°. Rdt 70 %.

D.N.P. F = 164-5° (alcool benzène).

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : $\nu C = O = 1\,695\ cm^{-1}$

Analyse $C_{15}H_{18}O_4N_4$

Calc. : N % 17,6

Trouvé : N % 17,7

Acétate du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 (XVII)

Selon la technique décrite par Emmons et Lucas [22], Mlle Fraisse [28].

L'anhydride de l'acide trifluoroacétique est préparé avec un rendement de 76 % en distillant l'acide sur l'anhydride phosphorique (0,87 g d'anhydride phosphorique pour 1 g d'acide trifluoroacétique) dans un appareil rodé avec refroidissement énergique ($Eb_{750\ mm}$ = 40°) suivant la méthode indiquée par Bourne et Coll. [50].

Toute la verrerie utilisée dans la réaction est lavée au mélange sulfochromique, à l'eau, à l'eau distillée, à l'eau oxygénée, à l'eau distillée et séchée à l'étuve à 100°. Le chlorure de méthylène est lavé au carbonate de sodium à 5 %, puis à l'eau, séché sur chlorure de calcium, distillé (Eb = 40 - 41°). Dans un erlen, on verse 90 cc de chlorure de méthylène que l'on refroidit à —10° ; on verse 40 oc de perhydrol et on ajoute en agitant 22 cc d'anhydride trifluoroacétique. La solution d'anhydride péroxytrifluoroacétique est ajoutée goutte à goutte dans un ballon rodé de 500 cc à trois tubulures (agitateur, réfrigérant, ampoule à brome), contenant 90 cc de chlorure de méthylène et 57 g de phosphate dissodique sec et 9,2 g de cétone de manière à maintenir un léger reflux pendant 1 heure. On essore, on lave le précipité avec le chlorure de méthylène. On lave les filtrats réunis avec 50 cc d'une solution de carbonate de sodium à 10 %, puis à l'eau. On sèche sur sulfate et on chasse le chlorure de méthylène sous vide.

Le résidu brut est traité par 12,6 g de réactif P de Girard dissous dans 60 cc d'alcool méthylique additionnés de 6,7 cc d'acide acétique. On porte la solution 12 heures à reflux. La solution est versée dans 90 cc d'eau glacée, neutralisée par 9 g de bicarbonate de sodium dissous dans 90 cc d'eau, extraite 6 fois avec 50 cc de chlorure de méthylène. On lave les liquides d'extraction avec 60 cc de bicarbonate de sodium à 10 %. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse le chlorure de méthylène. On distille. On obtient 5,8 g d'acétate $Eb_{15\ mm}$ = 92-94°. Rdt = 57 %.

Bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 trans (XIII)

Dans un appareil rodé à fond plat avec agitation magnétique, muni d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, contenant 750 mg d'hydrure d'aluminium lithium en suspension dans 125 cc d'éther

anhydre, on ajoute 5,8 g d'acétate du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 dissous dans 75 cc d'éther anhydre de manière à maintenir un léger reflux. L'addition terminée, on maintient le reflux 1/2 heure. On décompose en refroidissant avec une solution saturée de sel de seignette. On extrait à l'éther en relargant. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther. On distille. On obtient 4 g d'alcool $Eb_{20\,mm}$ = 98°. Rdt 97,5 %. F = 55-6° (éther de pétrole).

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : $\nu O - H = 3\,300\ cm^{-1}$

Phényluréthane (éther de pétrole) F = 101°

Analyse $C_{14}H_{17}NO_2$ (231)

Calc. : N % 6,06
Trouvé : N % 6,09.

Point de fusion mélangé avec le phényluréthane du cycloheptène 1 ol 3 (F = 102°) : F = 86°.

Transposition en milieu sulfurique du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7

— Le cycloheptène 1 ol 3 ne donne pas de réarrangement dans les mêmes conditions que le bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7.

— Isomérisation par une solution sulfurique de dinitro 2,4 phénylhydrazine suivant la méthode de Dreiding et Hartmann [23] reprise par Mlle Fraisse [28].

500 mg de bicyclo (4, 1, 0) heptanol dissous dans 3 cc d'éthanol sont ajoutés à 1 g de dinitro 2,4 phényl-hydrazine dissoute dans 16 cc d'acide sulfurique 50 %. La précipitation est immédiate. Après 24 heures à température ambiante le dérivé est séparé par filtration. C'est la D.N.P. du méthylalcyclohexane (XVIII). F = 167-168° (alcool).

Analyse ($C_{13}H_{14}O_4N_4$ = 290)

Calc. : N % 19,31
Trouvé : N % 19,35

— Isomérisation suivant la méthode de S. et M. Julia et Huynh [24].

En présence d'acide sulfurique dilué : une solution de 2 g d'alcool dans 115 cc d'éther est traitée par 100 cc d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 45 % et est agitée pendant 6 heures à température ordinaire.

On alcalinise par du carbonate de sodium sec ; on extrait à l'éther ; on lave l'éther d'extraction à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on chasse l'éther, On obtient 0,450 g de produit. D.N.P. F = 167°. (Epreuve de mélange avec la D.N.P. précédente).

— Isomérisation en présence d'acide sulfurique concentré :

Une solution de 2 g d'alcool dans 34,3 cc d'acide acétique est traitée par 9 gouttes d'acide sulfurique concentré pendant 10 mn à température ordinaire, puis est chauffée 30 mn au bain-marie. On alcalinise par le carbonate de sodium pur. On extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther. On distille. On obtient 650 mg de produit. $Eb_{30\ mm} = 120^{0}$

Le produit se combine en partie avec la dinitro 2-4 phénylhydrazine pour donner la D.N.P. du méthylalcyclohexane (XVIII) F = 166°. (Epreuve du mélange avec les 2 D.N.P. précédentes.)

Cyclohepténone

Préparée suivant la méthode de Treibs et Grossmann [37].

Chloro 1 cycloheptanone (XXIV)

On introduit dans un ballon rodé à 4 tubulures (agitateur, arrivée de chlore, réfrigérant, thermomètre) 100 g de cycloheptanone, 267 cc d'eau, 17,75 g de chlorure de calcium hydraté et 88,90 g de carbonate de calcium pur pulvérisé. On fait passer, dans ce mélange agité, un courant intensif de chlore de façon à maintenir une température de 60° pendant 1 heure et demie jusqu'à ce que le carbonate de calcium passe à peu près en solution. On détruit l'excès de chlore par addition de quelques gouttes de solution de métabisulfite. On filtre et on extrait au benzène. La solution de benzène est séchée sur chlorure de calcium.

Acétal de la chloro 1 cycloheptanone (XXV)

La solution benzénique de chloro 1 cycloheptanone est chauffée à reflux avec séparateur d'eau avec 55,3 g de glycol en présence de 200 mg d'acide paratoluène sulfonique, pendant 22 heures jusqu'à séparation de 12 cc d'eau.

La solution, après refroidissement est lavée 4 fois avec 30 cc de soude 5 %, et 3 fois avec 50 cc d'eau. On la laisse 12 heures sur chlorure de calcium et on chasse le benzène sous vide. On distille. $Eb_{0,4\ mm} = 73^{0}$. Rdt = 30 %.

Acétal des cycloheptène 1 one 3 et cycloheptène 1 one 4 (XXVI)

21 g de potasse séchée et 1 pincée de chlorure d'ammonium sont mis dans un ballon à 3 tubulures avec agitation contenant 44 cc de glycol distillé sur carbonate de potassium. On laisse revenir à la température ambiante. On verse 25 g d'acétal de la chloroheptanone, goutte à goutte, en chauffant le ballon doucement. On chauffe 1 heure 1/4 au bain d'huile à 200°. On refroidit un peu et, après addition d'eau,

on fait un entraînement à la vapeur immédiatement. L'huile recueillie et l'éther d'extraction de la couche aqueuse sont rassemblés, séchés sur carbonate de potassium. On chasse l'éther, on distille. $Eb_{16\ mm}$ = 98°. Rdt = 75 %.

Cycloheptène 1 one 3 (XXIII) **et cycloheptène 1 one 4** (XXVII)

12,4 g d'acétal sont chauffés lentement à la flamme avec 1,4 cc de solution d'acide oxalique à 1 % pendant quelques minutes, on maintient le reflux jusqu'à ce que l'émulsion devienne homogène. Après refroidissement rapide, on sépare l'eau (4 cc) et la cétone est soigneusement extraite à l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium, l'éther est chassé sous vide. On distille, on obtient 7,5 g de mélange de α et β cyclohepténone $Eb_{18-20\ mm}$ = 82-84°.

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : ν C=O = 1 689 cm^{-1}
ν C=O = 1 667 cm^{-1}

Le mélange donne la D.N.P. de la cycloheptène 1 one 3.
F = 140° (alcool).

Analyse $C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290)
Calc. : N % 19,30
Trouvé : N % 19,39

Cycloheptène 1 ol 3 (XXII) **et cycloheptène 1 ol 4** (XXVIII)

Dans un appareil rodé avec agitation magnétique, contenant 700 mg d'hydrure d'aluminium lithium en suspension dans 100 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute, goutte à goutte, 3,65 g de cétone diluée de manière à maintenir un léger reflux. On chauffe à reflux 1/2 heure. On décompose à froid par une solution saturée de sel de seignette. On extrait à l'éther en relargant ; on sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther et on distille.

$Eb_{20\ mm}$ = 92°
Spectre I.R. ($C Cl_4$) : ν C=C = 1 650 cm^{-1}
: ν O—H = 3 350 cm^{-1}

Phényluréthanes :

F = 79° (éther de pétrole) correspondant à (XXVIII)

Analyse $C_{14}H_{17}NO_2$ (231)
Calc. : N % 6,06
Trouvé : N % 5,99

et F = 101° (éther de pétrole-benzène) correspondant à (XXII)

Analyse $C_{14}H_{17}NO_2$ (231)
Calc. : N % 6,06
Trouvé : N % 6,02

Cycloheptanol (XXXII)

(D'après la technique de BRAUDE et EVANS [34]).

Dans un appareil rodé (agitation, ampoule à brome, réfrigérant), on introduit 7,5 g d'hydrure d'aluminium lithium en suspension dans 400 cc d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte 56 g de cycloheptanone dans 100 cc d'éther de manière à maintenir un léger reflux. L'addition terminée, on porte à reflux une demi-heure. On décompose en refroidissant par la glace puis par l'acide chlorhydrique dilué. On extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther et on distille. On obtient 55,5 g de cycloheptanol $Eb_{18\ mm}$ = 87-90°. Rdt = 98 %.

Spectre I.R. ($C\ Cl_4$) : ν O—H = 3 330 cm^{-1}

Cycloheptène (XXX)

(D'après la méthode de KOHLER et Coll. [51]).

Dans un claisen, nous mettons 55,5 g de cycloheptanol avec 1 g d'acide β naphtalène sulfonique. On chauffe au bain d'huile à 180° et on recueille le produit passant sous pression normale entre 112° et 116°. On décante. On extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium et on obtient 40,3 g de cycloheptène $Eb_{750\ mm}$ = 114-117°. Rdt = 87 %.

Spectre I.R. ($C\ Cl_4$) : ν C=C = 1 650 cm^{-1}

Bromo 3 cycloheptène (XXIX)

(D'après la méthode de BRAUDE et EVANS [34].

40,3 g de cycloheptène sont chauffés à reflux avec agitation sous atmosphère d'azote pendant 1 heure et demie avec 68,5 g de N-bromosuccinimide 0,25 g de peroxyde de benzoyle et 250 cc de tétrachlorure de carbone anhydre. Après refroidissement le succinimide est filtré et le filtrat est lavé avec 150 cc de solution de carbonate de sodium à 5 % et à l'eau, séché sur sulfate de sodium. Le tétrachlorure de carbone est chassé sous vide. On distille le résidu et on obtient 20 g de bromo 3 cycloheptène. Rdt = 30 %.

Cycloheptène 1 ol 3 (XXII)

(D'après la méthode BERLANDE [44]).

On agite 14 g de bromo 3 cycloheptène avec 100 cc de solution de bicarbonate de sodium pendant 48 heures à température ambiante jusqu'à ce que la couche qui se sépare de la couche aqueuse ne contienne plus d'halogène. On extrait à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther. On distille. On obtient 7,9 g de cycloheptène 1 ol 3. $Eb_{20\ mm}$ = 91-93°. Rdt 89 %.

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : ν C=C = 1 653 cm^{-1}
ν O—H = 3 350 cm^{-1}

Nous obtenons un phényluréthane F = 102° (éther de pétrole - benzène).

Analyse $C_{14}H_{17}NO_2$ (231)
Calc. : N % 6,06
Trouvé : N % 5,99

Epreuve du mélange avec le phényluréthane de cycloheptène 1 ol 3 précédent F = 100°.

Cet alcool ne s'isomérise pas en milieu sulfurique.

N-diméthylamino 1 cycloheptène

5 g de bromo 3 cycloheptène sont chauffés en tube scellé pendant 2 heures à 150° avec une solution de 7 g de diméthylamine dans 50 cc de benzène. La solution est traitée par 50 cc d'acide chlorhydrique à 30 %, extraite à l'éther, séchée sur carbonate de potassium. On distille. On obtient le N-diméthylamino 1 cycloheptène. $Eb_{20\ mm}$ = 92°.

Picrate (alcool) F = 159-160°.

Analyse $C_{15}H_{20}O_7N_4$ (368)
Calc. : N % 15,21
Trouvé : N % 15,20

Cycloheptène 1 one 3 (XXIII)

1°) Réaction d'Oppenauer en présence de benzoquinone selon le mode opératoire décrit pour l'oxydation du mélange de désamination nitreuse.

En partant de 5,5 g de cycloheptène 1 ol 3 on obtient 2,2 g de cétone ($Eb_{20\ mm}$=79°) donnant une D.N.P. (alcool) F = 142°-143°. Rdt = 40 %.

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : ν C = O = 1 667 cm^{-1}

Analyse D.N.P. $C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290)
Calc. : N % 19,31
Trouvé : N % 19,26

Epreuve du mélange avec la D.N.P. de la cétone précédente. F = 140°.

2°) Oxydation par le bioxyde de manganèse.

On agite à température ambiante 1 g de cycloheptène 1 ol 3 dissous dans 100 cc d'éther anhydre avec 10 g de bioxyde de manga-

nèse pendant 8 jours. On filtre le bioxyde de manganèse qu'on lave soigneusement à l'éther anhydre. On chasse l'éther et on distille. On obtient 0,5 g de cyclohepténone. $Eb_{25\ mm}$ = 85°. Rdt = 50 %.

Spectre I.R. ($C\ Cl_4$) : $\nu\ C = O$ = 1 667 cm^{-1}

D.N.P. F = 142°-143°

Analyse $C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290)

Calc. : N % 19,31

Trouvé : N % 19,26

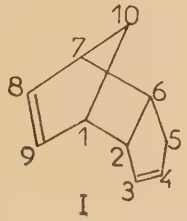
Epreuve du mélange avec la précédente F = 142°-143°.

CHAPITRE II

NOUVELLES SYNTHÈSES DE PRODUITS POLYCYCLIQUES A NOYAU CYCLOPROPANIQUE

L'action du diazoacétate d'éthyle sur le cyclopentadiène réalisée par BÉSINET [46], ayant entraîné la formation d'un composé dimérisé, l'action directe du diazoacétate d'éthyle sur le dicyclopentadiène nous a paru intéressante.

La stéréochimie du dicyclopentadiène a fait l'objet de plusieurs études. En effet il est bien connu que le dicyclopentadiène ou tricyclo (5, 2, 1 - $o^{2,6}$) décadiène 3,8 peut se présenter sous la forme endo (I) ou exo (II).



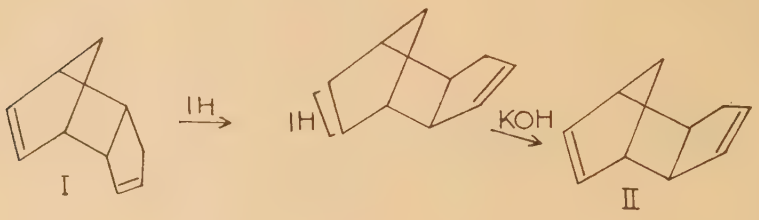
I

II

La distillation du dicyclopentadiène brut sous pression réduite donne directement le dicyclopentadiène endo (I), solide fondant à 32°.

L'obtention du dérivé exo est plus délicate ; sa présence dans le dicyclopentadiène chauffé fut notée par ALDER et STEIN [52]. Reprenant le travail de BRUSON et RIENER [53], BARTLETT et SCHNEIDER [54] montrent que l'addition d'acide chlorhydrique ou iodhydrique sur la double liaison 8-9 provoque un réarrangement de WAGNER-MEERWEIN.

En traitant le composé d'addition exo par la potasse alcoolique comme l'indiquent BARTLETT et GOLDSTEIN [55] le dicyclopentadiène exo est obtenu pur avec un bon rendement.



L'addition en 8-9 de l'acide iodhydrique montre déjà la réactivité bien connue de cette double liaison. De même ALDER et STEIN [53] [56] signalent qu'une seule mole d'hydrogène s'additionne à 1 mole de dicyclopentadiène pour donner le tricyclo (5, 2, 1 - $o^{2,6}$) décène 3 et une mole de cyclopentadiène à une mole de dicyclopentadiène pour donner un tricyclopentadiène (Tableau A_2).

BRUSON et RIENER [57] notent l'addition sur la même liaison éthylénique de phénols et d'alcools. La réactivité de la double liaison 8-9 se retrouve dans les dérivés substitués du dicyclopentadiène. Ainsi PETERS [58] note l'hydrogénation sélective de cette double liaison dans l'acide tricyclo (5, 2, 1 - $o^{2,6}$) décadiène 3,8 carboxylique 4 et de son ester méthylique et l'addition de la diméthylamine sur cette même double liaison dans divers composés donnés dans le tableau A_2.

Il est donc naturel de penser que le carbéthoxycarbène lors de l'addition du diazoacétate d'éthyle sur le dicyclopentadiène se fixe sur la liaison 8-9. Cette addition se fait en présence de cuivre à chaud dans les conditions habituelles, mais le rendement de la réaction est largement amélioré en opérant sous pression suivant la technique de BÉSINET [46]. La synthèse des tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 carboxylates d'éthyle 9 est donc réalisée ainsi que celle des acides correspondants après saponification et acidification.

Avec le composé exo, un seul acide est obtenu (F = 151°).

Avec le composé endo, la formation d'un mélange d'esters isomères est observée, caractérisée par leurs anilides (F = 200° — F = 179°), séparés par recristallisation. La saponification donne un mélange brut d'acides (F = 130° - 140°) et par recristallisation, un acide (F = 178°) a été séparé en très petite quantité d'une fraction fondant à 158°. L'estérification de cette fraction par le diazométhane (réaction qui conserve la configuration) a conduit à un ester méthylique dont l'anilide correspondant fond à 181° (point de fusion du mélange des anilides provenant des esters éthyliques). Le produit F = 158° est un mélange d'isomères dont la séparation s'est avérée impossible par recristallisation. L'hydrolyse des anilides, l'isomérisation du mélange d'esters éthyliques par le tertiobutylate de potassium et du mélange d'acides par le chlorure de thionyle sont tentées sans succès.

Il paraît intéressant de discuter les configurations des acides obtenus.

Etant donné les déformations d'angles de valence du cyclopropane, il est bien connu que la juxtaposition d'un cycle cyclopropanique à un système cyclique ne peut se produire qu'en cis, comme il a été admis au premier chapitre.

D'autre part une publication récente de JACQUIER et ses collaborateurs [15] a étudié la stéréochimie d'acides bicycliques à noyau cyclopropanique, et nous nous devons de comparer leurs résultats à ceux que nous venons d'obtenir.

Ces auteurs montrent que l'addition du diazoacétate d'éthyle sur certains composés éthyléniques (cyclohexène, cyclohexadiène 1-3, cyclopentadiène, cyclopentène), donne naissance de façon largement prédominante, sinon exclusive à l'ester cis-trans (Tableau B_2). Nous remarquerons que les composés obtenus ne possèdent pas de liaisons éthyléniques ou de liaisons éthyléniques voisines du groupement carboxylique, de même pour l'acide tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 carboxylique 9 exo. Nous pensons donc avoir obtenu l'ester (III) et l'acide exo, cis-trans (IV).

Par contre, ces mêmes auteurs prouvent que lorsque le diazoacétate d'éthyle réagit sur des composés tels que le dicyclohexényle, ils obtiennent deux esters dont ils montrent la configuration cis-cis et cis-trans ; avec le dicyclopentadiène endo, possédant une liaison éthylénique voisine du groupement carboxylique comme le dicyclohexényle, deux esters (V et VI) et deux acides (VII et VIII) sont obtenus. Nous devrons avoir un mélange d'esters et d'acides endo cis-trans et cis-cis (Tableau C_2).

La dégradation haloforme de l'acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 paraît une voie d'accès aux acides tétracyclo (5, 3, 1, - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 carboxylique 9.

Il faut donc chercher à synthétiser cette cétone. Or il est bien connu que les diazoacétones sont un moyen intermédiaire de synthèse de dérivés à noyau cyclopropanique.

Guha et Muthanna [59], Soulier [60] étudient la condensation de la diazoacétone sur les esters acryliques qui conduit à des dérivés pyrazoliniques, qui, chauffés à une température élevée, permettent d'obtenir des cétones cyclopropaniques. Plus directement, Sorm et ses coll. [61] isolent l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane et l'acétyl 1 phényl 2 cyclopropane par addition directe à chaud de la diazoacétone sur le cyclohexène et sur le styrène, en présence de cuivre, en maintenant les mêmes conditions expérimentales de l'addition du diazoacétate d'éthyle sur ces carbures.

Utilisant la même méthode, nous faisons agir la diazoacétone puis la diazoacétophénone sur le dicyclopentadiène (Tableau A_2).

La diazoacétone obtenue facilement par action d'un excès de diazométhane sur le chlorure d'acétyle réagit sur le dicyclopentadiène en présence de cuivre à 90° pour donner l'acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 (IX). Cette cétone ne donne qu'une seule D.N.P., une seule semi-carbazone ; ses caractéristiques spectrales et celles de ses dérivés montrent bien que nous sommes en présence d'une cétone cyclopropanique.

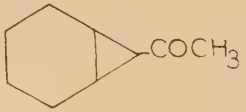
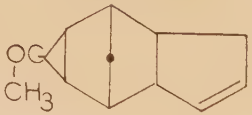
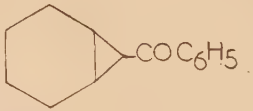
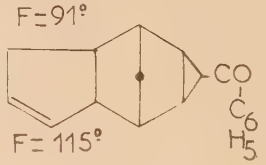
Jacquier et ses coll. [16] signalent que le diazoacétate d'éthyle et la diazoacétone donnent avec le cyclohexène des réactions stériquement analogues ; il en serait de même pour le dicyclopentadiène, le composé le plus stable serait obtenu : l'acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1, - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 cis-trans (IX).

Bien que le test à l'iodoforme soit positif, la réaction bromoforme a échoué et l'acide (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 carboxylique 9 (VII ou VIII) ne peut être préparé par cette méthode.

Ceci n'exclut pas la présence d'une éthylone. En effet, la littérature signale plusieurs échecs de cette réaction haloforme sur des éthylones en particulier sur l'acétyl 1 cyclohexène, sur l'acétyl 1 triméthyl (2, 6, 6) cyclohexène [62] et sur la bicyclohexénylméthyl cétone [63].

Charpentier-Morize [63] interprète l'absence de réaction entre cette dernière cétone et l'hypobromite de sodium par l'effet stérique indirect du radical bicyclohexényle.

L'addition de la diazoacétophénone, obtenue en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzoyle, est réalisée dans l'oxyde de butyle sur le dicyclopentadiène. Deux cétones ont été séparées par recristallisation (F = 92° et F = 115°). Elles donnent 2 D.N.P. différentes. Deux isomères de la benzoyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 (X) sont obtenus.

Cétones	I. R.	U. V.		U. V. — D. N. P.				Références
	(CCl_4) ν C=O cm^{-1}	λ alc. max.	log ε	λ alc. max.	log ε	λ $CHCl_3$ max.	log ε	
	1 700	271	1,37	370	4,42	371	4.35	[73-74]
	1 695	267	1,58	374	4,34	378	4,36	Personnel [28]
	1 700	240 274 (inflexion)	3,3 2,17			379	4,30	Personnel
	1 678	244	4,20			382	4,14	Personnel
	1 665	244	4,20	376	4,40	384	4,1	Personnel [28]
	1 670 1 670	246 246	4,25 4,24			380 387	4,50 4,45	Personnel

Il semblerait que l'existence des deux isomères doit être attribués à la présence du groupement benzoyle dans les cétones polycycliques cyclopropaniques. En effet on note deux D.N.P. pour le benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane tandis qu'une seule D.N.P. et une seule semi-carbazone sont signalées pour l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane et l'acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2,6}$ - $0^{8,10}$) undécène 3 (IX).

L'étude des spectres I.R. et U.V. de ces cétones vérifie la présence d'une cétone α cyclopropylée. Il est bien connu qu'un produit carbonylé cyclopropanique a un maximum d'absorption, dans l'U.V., intermédiaire entre les produits saturés et α éthyléniques et il en est de même pour leurs dérivés (D.N.P. et semi-carbazones) [60, 64 à 67].

De même le caractère insaturé du noyau cyclopropanique a été mis en évidence par l'étude des spectres I.R. des cétones α cyclopropylées qui présentent des bandes d'absorption à des longueurs d'ondes intermédiaires entre les dérivés α éthyléniques et saturés correspondants [60, 68 à 72].

Dans le tableau ci-contre, la bande d'absorption dans l'I.R. du carbonyle conjugué avec le groupement phényle des cétones α cyclopropaniques est à 1665-1670 cm^{-1}, celle du carbonyle des éthylones α cyclopropaniques est à 1695-1700 cm^{-1}.

Dans l'U V., le maximum d'absorption s'élève pour les phénones synthétisées à 246 mμ avec log ε = 4,25 et pour les D.N.P. à 380 mμ et 387 mμ avec les log ε respectifs de 4,50 et 4,45. Ces valeurs élevées sont interprétées par la conjugaison du cyclopropane, du groupement carbonyle et du noyau phényle, résultats en accord avec les spectres U.V. du benzoylcyclopropane et du benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane.

Pour l'acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2,6}$ - $0^{8,10}$) undécène 3 (IX), nous trouvons une bande à 240 mμ (log ε = 3,3) et un point d'inflexion à 274 mμ (log ε = 2,17). L'absorption de la D.N.P. est tout à fait comparable à celle de la D. N. P. de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane.

L'action du diazomalonate d'éthyle sur un carbure éthylénique paraissait intéressante en vue de l'obtention de composés renfermant un noyau cyclopropanique portant 2 fonctions esters.

Kirstead et Coll. [75] auraient obtenu avec un rendement de 1 % le vinyl 2 cyclopropane dicarboxylate d'éthyle par l'action du diazomalonate d'éthyle sur le butadiène. Afin d'obtenir des composés bicycliques, un essai a été tenté sur le cyclohexène.

La diazomalonate d'éthyle est préparée à partir de l'isonitrosomalonate d'éthyle (XII) dont Shaw et Nolan [76] ont fait une étude intéressante. Plusieurs modes de préparation sont signalés dans la

littérature [77], nous avons utilisé celui de SHAW et NOLAN en le modifiant. Le chlorhydrate d'aminomalonate (XIII) est obtenu avec un bon rendement en utilisant la méthode de SCHWARZ et KCAPEK [78] par réduction de l'isonitrosomalonate d'éthyle par le gaz sulfhydrique, le nickel Raney avait été employé par LEVÈNE, SHORNMULLER [79] (Tableau D_2).

Le diazomalonate d'éthyle est préparé dans les mêmes conditions que le diazoacétate d'éthyle, mais avec un rendement inférieur. Le remplacement du nitrite de sodium par le nitrite d'argent ne l'a pas amélioré. LINDEMANN, WOLTER et GROGER [80] ont aussi préparé ce diazomalonate sans indiquer de rendement.

L'addition sur le cyclohexène s'est opérée d'une manière identique à celle du diazoacétate d'éthyle en présence de cuivre à 95°. Après avoir chassé le benzène, nous observions une décarboxylation pendant la distillation, à 140° et le produit obtenu n'était autre que le bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylate d'éthyle 7 obtenu par action du diazoacétate d'éthyle sur le cyclohexène.

La décarboxylation pourrait s'expliquer par l'hydrolyse très facile d'une des deux fonctions esters, qui serait due aux traces d'eau contenues encore dans le diazomalonate d'éthyle qu'il est difficile de distiller et dont la solution éthérée est seulement séchée sur sulfate de sodium ; à 140°, nous observerions la décarboxylation du monoacide monoester.

Une nouvelle voie de synthèse de composés à noyau cyclopropanique possédant 2 fonctions sur le même carbone est donnée par KIERSTEAD, LINSTEAD et WEEDON à partir de dérivés éthyléniques dibromés (Tableau D_2).

A partir du dibromo 1,4 butène 2 cis ou trans, ils obtiennent successivement le vinyl 2 cyclopropane dicarboxylate d'éthyle (XIV) [75], le vinyl 2 cyano 1 cyclopropane carboxylate d'éthyle (XV), le vinyl 2 acétyl 1 cyclopropane carboxylate d'éthyle (XVI [81]. Ils réalisent ensuite la condensation du malonate d'éthyle sodé sur le dibromo 3 5 cyclopentène qu'ils considèrent comme dérivé trans [82].

Une étude détaillée des isomères du dibromocyclopentène par YOUNG, HALL, WINSTEIN [83] montre que le dérivé dibromé du cyclopentadiène F = 45°, après avoir été donné comme dérivé 3,4, par KRAEMER et SPILKER [84], comme dérivé 3,5 trans par THIELE [85], est le dérivé 3,5 cis alors que diverses références de la littérature conservent la configuration de THIELE [86-92]. Le dibromo 3,5 cyclopentène trans liquide est obtenu par ces auteurs par distillation du mélange des dérivés dibromés et le dibromo 3 4 que, FARMER et SCOTT [86] n'avaient pu isoler, par distillation du dérivé cis.

REID et YOST [88] étudient, en conservant l'inversion de configuration de THIELE, l'addition de l'acétylacétate d'éthyle sodé sur

le dibromocyclopentène en faisant réagir 1 mole de ce dernier pour 2 moles du premier dans l'éther anhydre. Ils veulent voir dans le dibromopentène un agent d'introduction du radical cyclopentadiényle et disent avoir obtenu l'α cyclopentadiénylacétylacétate d'éthyle.

Avec KIRSTEAD et ses Coll. [82] nous trouvons les preuves apportées insuffisantes : test énolique et hydrogénation par réduction catalytique conduisant à l'α cyclopentylacétylacétate d'éthyle, l'hydrogénation pouvant entraîner l'ouverture du noyau cyclopropanique. Nous avons repris la condensation de l'acétylacétate d'éthyle sodé sur le dibromo 3,5 cyclopentène. La sodation s'est faite dans le benzène anhydre sur du sodium filé car un premier essai sur l'acétylacétate d'éthyle sodé dans l'alcool n'a donné aucun résultat.

Nous pensons avoir obtenu avec un rendement de 45 % l'acétyl 6 bicyclo (3, 1, 0) hexène 3 carboxylate d'éthyle 6 (XVII). L'étude des spectres U.V. de la D.N.P. de cette cétone comme le montre le tableau ci-contre paraît vérifier cette structure par opposition à la D.N.P. de la cyclopentylidène-acétone qui absorbe à 390 mμ.

La réaction haloforme sur cette cétone a échoué, mais nous avons déjà signalé que toutes les éthylones ne se dégradent pas obligatoirement en acide en présence d'hypobromite de sodium. Ainsi, par cette voie, nous n'avons pas obtenu le monoester de l'acide (3, 1, 0) hexène 3 dicarboxylique 6,6 qu'avaient obtenu KIERSTEAD, LINSTEAD et WEEDON [82], par condensation du malonate d'éthyle sodé sur le dibromo 3,5 cyclopentène.

Cette réaction a été reprise suivant différentes techniques :

1 — Par action du malonate d'éthyle monosodé dans l'éthanol comme les auteurs précédents. Nous n'avons obtenu qu'un très mauvais rendement.

2 — Par action du malonate d'éthyle monosodé dans le benzène.

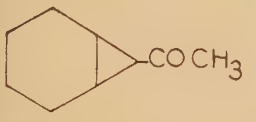
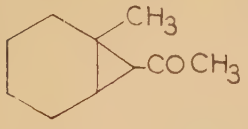
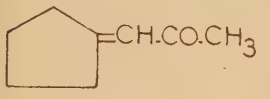
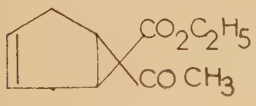
3 — Par action du malonate d'éthyle dissodé dans l'éthanol suivant la méthode de BIRCH, DEAN, HUNTER [92] qui avaient condensé le dibromo 1,4 butène avec le malonate d'éthyle dissodé pour obtenir le vinyl 2 cyclopropane dicarboxylate d'éthyle 1,1.

Dans ces deux derniers cas, le bicyclo (3, 1, 0) cyclopentène 3 dicarboxylate d'éthyle 6,6 (XVIII) est obtenu après saponification. Deux produits sont séparés par cristallisation :

— l'un fondant à 130° non identifié.

— l'autre fondant à 69° correspondant au monoester donné par KIRSTEAD et que nous n'avons pas pu retrouver par la réaction haloforme.

Nous avons donc réalisé la synthèse de nouveaux produits polycycliques à noyau cyclopropanique et nous avons tenté de donner leur configuratoin.

Produit	D.N.P. dans l'alcool		D.N.P. dans $CHCl_3$		Références
	λ max.	log ε	λ max.	log ε	
	370	4,42	371	4,35	[74-73]
	370	4,38			[74]
			371	4,36	[46]
	374	3,34	378	4,36	[28]
			378	4,39	[46]
	385	4,38	390	4,30	[46]
	370	4,12	374	4,11	Personnelle

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Dicyclopentadiène endo (I)

Distillation sous pression réduite du dicyclopentadiène brut $Eb_{19\ mm}$ = 65-66°. F = 32°.

Dicyclopentadiène exo (II)

Suivant la méthode de BARTLETT et GOLDSTEIN [55].

L'iodohydrodicyclopentadiène exo est obtenu en agitant pendant 5 heures à 65° 100 g de dicyclopentadiène endo avec 227 g d'acide iodhydrique 47 % avec un rendement de 56 %. $Eb_{0\ 5\ mm}$ = 95-105°.

Le mélange de 110 g d'iodohydrodicyclopentadiène exo et de 65 g de potasse dissoute dans 260 cc d'alcool est chauffé à reflux pendant 24 heures. Il est repris par l'eau et extrait à l'éther. L'éther séché sur chlorure de calcium est chassé et le produit est distillé (36,1 g). $Eb_{20-25\ mm}$ = 65-70°. Rdt = 54 %.

Action du diazoacétate d'éthyle sur les dicyclopentadiène endo et exo (I et II)

Même mode opératoire que pour l'action du diazoacétate d'éthyle sur le cyclohexène.

a) *Dicyclopentadiène exo.*

36,1 g de ce dernier sont traités par 36,8 g de diazoacétate d'éthyle ; 14,1 g de produit sont distillés (III). $Eb_{0,8\ mm}$ = 118-122°. Rdt = 25,5 %.

Une solution de 14,1 g d'ester est portée à reflux avec 27 cc de soude 30 % et 15 cc d'alcool pendant 1 h 30. On reprend par l'eau, on lave à l'éther. La couche aqueuse est acidifiée à froid et l'acide précipite.

Après recristallisation on obtient un seul acide tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2,6}$ - $0^{8,10}$) undécène 3 carboxylique 9 cis trans (IV).

F = 150-151° (benzène)

Analyse : $C_{12}H_{14}O_2$ (190)

Calc.	: C %	75,76	H %	7,42
Trouvé :		75,83		7,85

b) *Dicyclopentadiène endo.*

220 g de dicyclopentadiène endo, traités par 120 g de diazoacétate d'éthyle sous pression normale, donnent 32 g d'ester, $Eb_{0,5}$ - $_{0,8\ mm}$ = 118-130°.

Sous pression, suivant la méthode indiquée par BESINET [46] nous obtenons 75 g d'esters (V et VI) (Rdt = 33 %). Par action du bromure d'aniline magnésium sur l'ester suivant la méthode de WILD [93], on obtient 2 anilides que l'on sépare par recristallisation.

Anilide 1 (éther de pétrole-benzène)

F = 200-201°

Analyse : $C_{18}H_{19}ON$ (265)

Calc.	: N %	5,28
Trouvé :		5,55

Anilide 2 (éther de pétrole-benzène)

F = 177-179°

Analyse : $C_{18}H_{19}ON$ (265)

Calc.	: N %	5,28
Trouvé :		5,53

70 g de mélange d'esters sont saponifiés par 135 cc de soude 30 % en présence de 75 cc d'alcool. Après acidification, on obtient un mélange de deux acides tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2,6}$ - $0^{8,10}$) undécène 3 carboxyliques 9 endo cis-trans (VII) et endo cis-cis (VIII). De ce mélange, un seul acide fondant à point de fusion constant a été isolé en très petite quantité après une série de recristallisation.

F = 178°

Analyse : $C_{12}H_{14}O_2$ (190)

Calc.	: C %	75,76	H %	7,42
Trouvé :		76,01		7,70

4,75 g de mélange d'acides sont traités par 100 cc d'une solution éthérée de diazométhane à froid et laissés pendant une nuit à température ambiante. L'éther est chassé sous vide.

3,25 g d'ester méthylique sont obtenus.
$Eb_{0,8\ mm}$ = 113-114°

Un seul anilide est obtenu par l'action du bromure d'anilide magnésium.

F = 181° (benzène)
Point de fusion mélangé avec anilide 2
F = 178-179°.

Préparation des diazocétones

— *Diazométhane* [94a]

A un mélange de 1 000 cc d'éther sans alcool et de 300 cc d'une solution aqueuse de potasse refroidie à 0°-5° on ajoute en refroidissant 100 g de nitrosométhylurée par petite portions. L'agitation est continuée pendant 20 minutes après la fin de l'addition. La solution éthérée jaune est alors séparée par décantation Elle contient environ 28 g de diazométhane et elle est séchée pendant plusieurs heures sur de la potasse en pastille.

— *Diazoacétone*

Suivant le mode opératoire de Arndt et Amende [94b] on verse en agitant goutte à goutte 18 g de chlorure d'acétyle dilué dans l'éther anhydre dans la solution éthérée précédente refroidie. On laisse en contact toute la nuit. On chasse l'éther sous pression réduite, et on obtient 16,3 g de diazoacétone.

— *Diazoacétophénone*

Suivant la même méthode, mais avec un plus grand excès de diazométhane..On fait réagir 31,3 g de chlorure de benzoyle sur 28 g de diazométhane dissous dans un litre d'éther. On obtient 33 g de produit. F = 47°. Rdt = 34 %.

Action de la diazoacétone sur le dicyclopentadiène endo

Dans un tricol, muni d'un agitateur, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant avec tube à dégagement permettant d'apprécier le débit d'azote, on met 40 g de dicyclopentadiène endo et 1 g de cuivre pulvérulent que l'on chauffe à 100-110°. On ajoute lentement 11,4 g de diazoacétone dilué dans 10 cc de dicyclopentadiène. On chasse l'excès de dicyclopentadiène. On distille 8,4 g de produit (IX). $Eb_{0,3\ mm}$ = 95-100°. Rdt = 34 %.

Spectre I. R. ($C Cl_4$) : $\nu C = O$ = 1 700 cm^{-1}

Spectre U. V.

$\lambda_{max.}^{alcool} = 240$ mμ $\log \varepsilon = 4{,}25$

Inflexion : 274 mμ $\log \varepsilon = 2{,}17$

D.N.P. (alcool) F = 128-129°

Analyse : $C_{14}H_{20}O_4N_4$

Calc. : N % 15,21

Trouvé : 15,10

Spectre U. V.

$\lambda_{max.}^{CH_3Cl} = 379$ mμ $\log \varepsilon = 4{,}30$

Semicarbazone (alcool) F = 198-200°

Analyse : $C_{14}H_{19}O\,N_3$

Calc. : N % 17,13

Trouvé : 16,96

Action de la diazoacétophénone sur le dicyclopentadiène endo

La diazoacétophénone étant solide, nous utilisons la technique prédécente, mais en prenant comme solvant l'oxyde de butyle. Dans 26 g de dicyclopentadiène dissous dans 40 cc d'oxyde de butyle, on verse la solution de 33 g de diazoacétophénone dans l'oxyde de butyle. On obtient 9 g d'un produit solide (X) distillant entre 95-115° sous 0,1 mm. F = 78°.

Par recristallisation dans l'éther de pétrole, on sépare deux benzoyl 9 tétracyclo (5, 3, 1—$o^{2,6}$ — $o^{8,10}$) undécène 3 : X_1 et X_2

X_1 : $F_1 = 92°$

Analyse : $C_{18}H_{18}$ O = 250

Calc. : C % 86,36 H % 7,25

Trouvé : 86,63 7,41

Spectre I.R. (CCl_4) : ν C = O = 1 670 cm^{-1}

Spectre U. V. : $\lambda_{max.}^{alcool} = 246$ mμ $\log \varepsilon = 4{,}25$

D. N. P. :

$F_1 = 193°$ (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_{24}H_{22}O_4N_4 = 430$

Calc. : N % = 13,02

Trouvé : 13,06

Spectre U.V. : $\lambda_{max.}^{CHCl_3} = 480$ mμ $\log \varepsilon = 4{,}50$

X_2 : F_2 = 115-116°

Analyse : $C_{18}H_{18}O$ = 250

Calc. : C % 86,36 H % 7,25

Trouvé : 86,72 7,70

Spectre I.R. (CCl_4) : ν C = O = 1 670 cm^{-1}

Spectre U.V. : $\lambda_{max.}^{alcool}$ = 246 mμ log ε = 4,24

D. N. P. .

F_2 = 201° (alcool)

Analyse : $C_{24}H_{22}O_4N_4$ = 430

Calc. : N % 13,02

Trouvé : 13,46

Spectre U.V. : $\lambda_{max.}^{CHCl_3}$ = 487 mμ log ε = 4,45

Diazomalonate d'éthyle

a) *Isonitrosomalonate d'éthyle,* d'après la technique de SHAW et NOLAN [76] modifiée.

Dans un ballon rodé par 4 tubulures (une fourchette réfrigérant, arrivée d'azote, agitateur, thermomètre et ampoule à brome) on met 160 g de malonate d'éthyle distillé dans 175 cc d'acide acétique pur. On agite vigoureusement en refroidissant entre 0 et 5°, pendant l'addition d'une solution de 207 g de nitrite de sodium dans 250 cc d'eau (2 heures). L'agitation est continuée pendant 4 heures à température ambiante. La solution est extraite soigneusement à l'éther. L'éther séché est chassé sous vide en donnant un résidu de 150 g d'isonitrosomalonate d'éthyle.

b) *Chlorhydrate d'aminomalonate d'éthyle,* d'après la méthode de SCHWARZ et KCAPEK [78].

110 g d'isonitrosomalonate d'éthyle sont dissouss dans une solution de 18,5 g de sodium dans 2 litres d'éthanol anhydre. On introduit un fort courant de SH_2 séché sur chlorure de calcium. La solution s'échauffe et le passage de SH_2 est continué jusqu'à refroidissement total du mélange (2 heures environ). La solution est saturée à froid par l'acide chlorhydrique sec (4 heures environ). Le précipité de soufre et de chlorure de sodium est essoré, le filtrat est fortement concentré sous vide et le résidu est traité par l'éther anhydre jusqu'à précipitation complète du chlorhydrate. On essore, on lave à l'éther. On obtient 120 g de chlorhydrate d'aminonalonate d'éthyle. F = 164° (alcool).

Analyse : $C_7H_{12}O_4NCl$ (211,5)
Calc. : N % 6,61
Trouvé : N % 6,79

c) *Diazomalonate d'éthyle* suivant le même mode opératoire qui nous a permis d'obtenir le diazoacétate d'éthyle.

53 g de chlorhydrate d'aminomalonate d'éthyle, dissous dans 37,5 cc d'eau contenant 1 g d'acétate de sodium et 1 g de carbonate de sodium, traités par une solution de 20 g de nitrite de sodium dans 25 cc d'eau, acidifiés par l'acide sulfurique à 10 %, ont donné 22 g de diazomalonate. (Rdt = 25 %).

L'emploi du nitrite d'argent n'a pas amélioré le rendement.

Action du diazomalonate d'éthyle sur le cyclohexène

25 g de diazomalonate d'éthyle dissous dans 25 g de cyclohexène sont ajoutés goutte à goutte dans 100 g de cyclohexène à 95° en présence de cuivre pulvérulent en contrôlant le débit du dégagement d'azote. Le cyclohexène en excès étant chassé, on a traité le résidu de 2 façons différentes.

1°) Par simple distillation, on observe une décarboxylation et on obtient 10 g de carbétoxy 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane ($Eb_{18-20\ mm}$ = 110-114°) qui, saponifié, donne l'acide correspondant (F = 97°).

2°) Dans une seconde opération, le résidu est repris par l'éther, lavé par une solution de soude 15 %. L'éther est chassé et le nouveau résidu (10 g) est saponifié par 17 cc de soude à 30 %, le mélange étant laissé à reflux pendant 1 heure.

On acidifie avec l'acide chlorhydrique 40 % en refroidissant énergiquement ; on obtient l'acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique. (Point de fusion du mélange avec l'acide obtenu à partir du diazoacétate d'éthyle F = 96°.)

Dibromo 3-5 cyclopentène

D'après la méthode de Young, Hall et Winstein [83].

1/2 mole de cyclopentadiène fraîchement distillé et 16,6 cc d'éther de pétrole sont agités dans un ballon rodé à 4 tubulures (réfrigérant et garde à chlorure de calcium, arrivée d'azote, agitateur, ampoule à brome) et refroidis à — 40° (acétone - neige carbonique). On ajoute goutte à goutte une solution de 43 g de brome dans 33,3 cc d'éther de pétrole.

Le solvant est rapidement décanté et les cristaux blancs de dibromo 3-5 cyclopentène sont utilisés immédiatement (F = 45-46°). (Rdt = 80 %).

Action du dibromo 3-5 cyclopentène sur l'acétylacétate d'éthyle

Dans un tricol, on file 12,2 g de sodium dans 700 cc de benzène anhydre. On ajoute en agitant 68,4 g d'acétylacétate d'éthyle goutte à goutte. Une solution dans 100 cc de benzène de dibromo 3,5 cyclopentène préparé à partir de 32 g de cyclopentadiène et 85 g de brome est alors ajoutée à ce mélange. On porte à reflux 1 heure 1/2 après la fin d'addition. On laisse refroidir. On reprend par l'eau et on décante la couche benzénique. On sèche sur sulfate de sodium. On chasse le benzène, On distille.

On récupère 32 g d'acétylacétate d'éthyle et 11 g d'acétyl 6 bicyclo (3, 1, 0) hexène 2 carboxylate d'éthyle 6 (XVII) ($Eb_{0,1\ mm}$ = 85-95°. Rdt = 43 %.

D.N.P. (alcool) F = 139-140°

Analyse : $C_{17}H_{18}O_6N_4$ = 374

Calc. : N % 14,97

Trouvé : 14,80

Spectre U.V.

$\lambda \overset{alcool}{max.}$ = 370 mμ log ε = 4,12

$\lambda \overset{CHCl_3}{max.}$ = 374 mμ log ε = 4,11

Réaction bromoforme

Dans une solution refroidie à 0-5° d'hypobromite de sodium préparée à partir d'une solution de 15,6 g de soude dans 150 cc d'eau à laquelle on a ajouté à 0° 18,7 g de brome, on verse goutte à goutte 7,5 g de cétone. Le mélange est agité pendant 2 heures à la température de la salle. On fait un entraînement à la vapeur. Mais, bien que le test à l'iodoforme ait été positif, nous n'obtenons pas l'acide bicyclo (3, 1, 0) hexène 2 carboxylique carboxylate d'éthyle 6,6.

Action du dibromo 3,5 cyclopentène sur le malonate d'éthyle

D'après la technique de Kierstead, Linstead et Weedon [82] que nous avons été amené à modifier.

Dans un tricol avec ampoule à brome, agitateur, réfrigérant, 16,3 g de sodium sont filés dans 600 cc de benzène anhydre. 59 g de malonate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte et l'agitation est continuée toute la nuit. Dans le mélange porté à reflux, sont versés goutte à goutte 60 g de dibromocyclopentène dissous dans 100 cc de benzène. Le chauffage est continué pendant 1 h 1/2 ; on laisse

refroidir, on reprend par l'eau. On décante la couche benzénique. On sèche sur sulfate de sodium. Le benzène étant chassé sous vide, on distille 8,5 g de bicyclo (3, 1, 0) hexène 2 dicarboxylate d'éthyle 6,6 (XVIII). $Eb_{0,3\ mm} = 96\text{-}99^{0}$.

2,36 g de diester sont agités avec 35 cc de solution contenant 2,36 g de potasse et laissés en contact une nuit. La solution brune résultante est extraite à l'éther, puis acidifiée avec l'acide chlorhydrique froid. Après relarguage, extraction à l'éther et évaporation du solvant, on obtient 1,92 g de monoester recristallisé dans le benzène et l'éther de pétrole. $F = 69^{0}$.

Analyse : $C_{10}H_{12}O_4$ (196)

Calc.	: C %	61,21	H %	6,17
Trouvé :		61,7		6,3

CHAPITRE III

ÉTUDE DE DÉRIVÉS CYCLOPROPYLÉS

Oximes de cétones — Composés hétérocycliques

Dans le chapitre précédent il est noté l'influence des groupements phényle et méthyle dans la synthèse des benzoyl 9 et acétyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3. Il nous paraît intéressant d'étudier l'effet de ces mêmes groupements dans les configurations des oximes de cétones à noyau cyclopropanique.

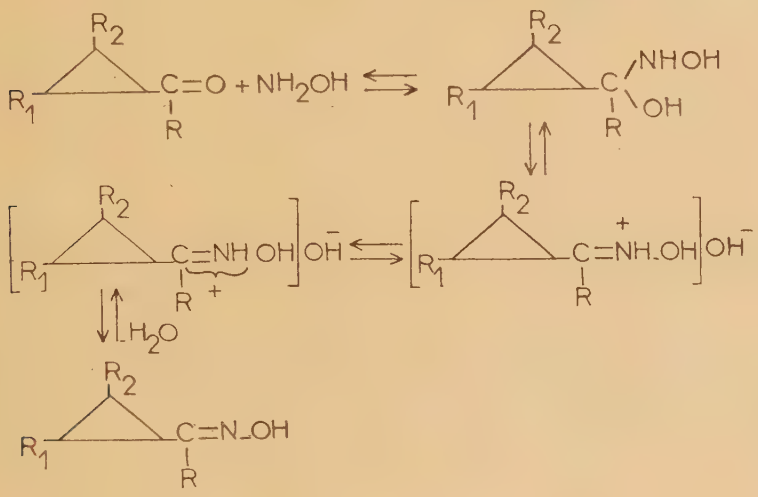
Dans ce but, nous avons étudié les réarrangements de Beckmann des oximes de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane et du benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane en les comparant aux réarrangements des oximes de l'acétylcyclopropane effectués par ROBERTS et CHAMBERS [95] et du benzoylcyclopropane que nous avons réalisé.

La littérature ne donne à notre connaissance qu'un autre exemple de réarrangement de Beckmann d'oxime de cétone cyclopropanique réalisé, par HART et CURTIS [71], sur celle de la dicyclopropylcétone, cétone symétrique qui ne pouvait conduire qu'à la N-cyclopropylcyclopropylamide.

Nous avons donc synthétisé l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane et le benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (I) par la même méthode en faisant réagir successivement le bromure de méthyl magnésium et le bromure de phényl magnésium sur le N-diméthylbicyclo (4, 1, 0) carboxamide 7 (Tableau A_3).

Le benzoylcyclopropane (II) a été obtenu suivant la technique de Fuson et Baumgartner [96] par une réaction de Friedel et Crafts sur le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique préparé par dégradation bromoforme de l'acétylcyclopropane.

Les oximes ont été obtenues à reflux en milieu pyridine-alcool comme l'indique Close [97]. La réactivité électrophile du groupement carbonyle, défavorisée par sa conjugaison avec le noyau cyclopropanique, explique la difficulté d'obtention des oximes qui se forment d'après le mécanisme suivant :



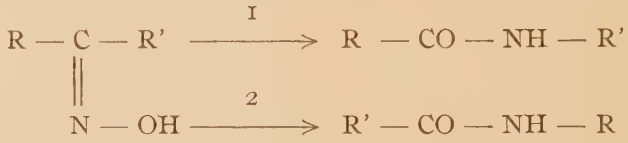
D'autre part, la fragilité de ce même noyau en milieu acide demandait un choix judicieux de l'agent de réarrangement. Dans l'acide sulfurique, Roberts [85] signale, pour l'oxime de l'acétylcyclopropane la destruction du cycle, et opère soit en présence de pentachlorure de phosphore, soit en présence de benzènesulfochlorure-pyridine. Les réarrangements des oximes préparées sont réalisés avec ce dernier mélange, celui de l'oxime de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane en présence de pentachlorure de phosphore ayant échoué.

Dans le cas de l'oxime de l'acétyl 7 bicyclo (4 1, 0) heptane (III) nous avons pu isoler le benzènesulfonate de l'oxime (IV) qui traité par l'acide acétique a donné le N-acétylamino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (V). Dans les autres cas étudiés, l'anilide correspondant est directement isolé. Notons pendant la réaction la formation de benzènesulfonate de pyridine, solide blanc (F = 128°) qui doit être éliminé, par recristallisation, du produit final de la réaction. (Tableau B_3).

Bien qu'il n'y ait pas de convention uniforme pour la désignation des oximes isomères, nous adopterons les conventions suivantes utilisées par Blatt [98], Jones [99] et Knunyants et Fabrichnyi [100] :

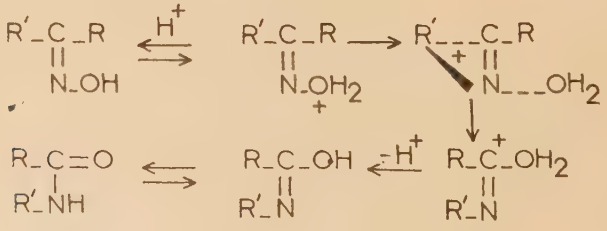
La configuration de l'oxime est dite syn ou anti quand le groupement hydroxyle est respectivement cis ou trans, par rapport à la double liaison C=N, au premier groupement nommé suivant le préfixe syn ou anti.

Théoriquement, le réarrangement de Beckmann peut se faire par une syn ou une anti migration (1 ou 2).



Bien que Beckmann ait donné la réaction connue une syn migration, Meisenheimer [101] démontra que le réarrangement se faisait par une anti migration.

Donaruma et Heldt [102] donnent le mécanisme suivant : formation d'un azote déficient en électrons par ionisation partielle de la liaison azote-oxygène, accompagnée d'une migration intramoléculaire du groupement anti de l'oxime et départ du groupement hydroxyle.



Aussi de nombreuses publications donnent, avec ce mécanisme, la détermination des configurations des oximes employées.

Cependant, il a été montré [103-104] qu'en présence de certains agents, tel l'acide sulfurique, ou l'acide chlorhydrique en milieu acétique, des amides provenant de la syn et de l'anti migration avaient été isolés ; mais il a été prouvé que l'isomérisation de l'oxime syn se fait avant le réarrangement.

Ainsi Brown et Coll. [105] ont montré que l'anti phényle isobutyrophénoxisme et son isomère syn qui avaient été isolés par Kissmann et Williams [106], donnent en présence de benzène sulfochlorure ou de pentachlorure de phosphore, respectivement l'isobutyroanilide et le N-isopropylbenzamide, produits correspondant à la migration du groupe anti ; mais les deux isomères traités séparément en présence d'acide chlorhydrique en milieu acétique donnaient des quantités similaires d'isobutyroanilide, montrant ainsi l'isomérisation de l'oxime syn phényle en anti phényle pendant le réarrangement (Tableau A_3).

Il était ainsi démontré que le réarrangement en présence de benzènesulfochlorure conserve la stéréochimie de l'oxime et se fait par anti migration.

Les exemples de phénoximes syn phényle sont rares. On peut citer, à part l'oxime syn phényle de l'isobutyrophénone, les oximes syn phényle de la pivalophénone et de la diméthyl (2,2) phénoxy 5 valérophénone [105]. Mais comme le font remarquer Khromov et Borisov [107], dans le cas général, une seule oxime anti phényle existe pour les cétones aliphatiques aromatiques puisque le réarrangement de Beckmann conduit à l'anilide correspondant tandis que nous retrouvons deux oximes pour les cétones aliphatiques dont le réarrangement donne deux amides différents.

Ces auteurs pensent que les deux groupements alkyle exercent à peu près la même influence sur le groupement hydroxyle de l'hydroxylamine lors de la formation de l'oxime. Il n'en est pas de même en général pour le groupement phényle et Khromov et Borisov énoncent la règle :

« Dans les cétoximes non symétriques obtenues sous la forme d'un isomère, le groupement OH est tourné vers le radical le plus donneur d'électrons. Dans le cas où il est possible d'obtenir 2 isomères géométriques, OH est tourné vers le radical le plus donneur d'électrons pour l'isomère le plus stable. »

Or il est bien connu que le pouvoir donneur d'électrons des groupements alkyle, lorsque ceux-ci sont directement liés à un carbure trigonal ou digonal, décroît rapidement suivant l'ordre :

$$-CH_3 > -CH_2-R > -CH(CH_3)_2 > -C(CH_3)_3$$

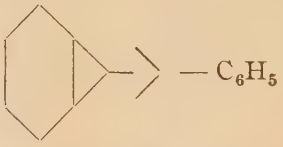
en sens inverse de l'encombrement stérique de ces radicaux.

Cette règle explique bien la formation d'oximes anti phényle pour l'acétophénone et la propiophénone, anti et syn phényle pour l'isobutyrophénone (où la forme anti s'avère la plus stable) et syn phényle pour la pivalophénone. Ces configurations étaient données par Brown et Coll. [105] qui attribuaient l'orientation du groupe hydroxyle de ces phénoximes à l'encombrement stérique du groupe alkyle ; cette interprétation est en accord avec la règle précédente.

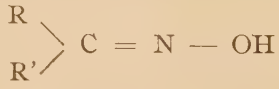
Aussi n'ayant obtenu que le cyclopropylanilide (VI) et le bicyclo (4, 1, 0) heptylanilide (VIII) par réarrangement des oximes du benzoylcyclopropane et du benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane, nous avons attribué la configuration anti phényle à ces oximes (VII) et (VII') (Tableau B_3).

L'effet donneur d'électrons des radicaux pourrait être classé dans l'ordre suivant :

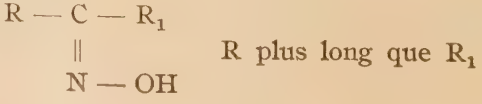
$$-CH_3 > -CH_2-CH_3 > -CH(CH_3)_2 > -C_6H_5 > -C(CH_3)_3$$



Laren et Schachat [108] étudièrent l'évolution des réarrangements de Beckmann d'oximes aliphatiques en essayant de montrer l'influence de radicaux R et R' de l'oxime



Il paraîtrait préférable de parler de l'influence des groupements R et R' sur le radical hydroxyle de l'hydroxylamine lors de la formation de l'oxime. Ces auteurs admettent que le réarrangement favorise la migration du radical alkyle le plus long et, en considérant l'antimigration en accord avec la règle de migration des groupements les plus volumineux donnée par Smith et Antionades [109], nous sommes amenés à donner aux oximes la configuration suivante :



L'effet donneur d'électrons de groupements alkyle diminuant avec la longueur de la chaîne constituant ce groupement, la règle de KHROMOV est en accord avec ces résultats.

Les travaux de ROBERTS et CHAMBERS [95] qui ont caractérisé deux amides avec nette prédominance du N-acétylaminopropane à partir du réarrangement de l'oxime de l'acétylcyclopropane, nous permettent de conclure en la présence des deux isomères, syn et anti méthyle (IX et XI), l'isomère syn étant le plus stable. SMITH et ANTONIADES [109] ont en effet noté la difficulté de séparation de deux oximes et donnent des exemples de confusion entre un mélange eutectique de deux isomères et un seul isomère.

La formation exclusive du N-acétylamino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (V) dans le réarrangement de l'oxime de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (III), nous permet de donner à cette oxime la configuration syn méthyle.

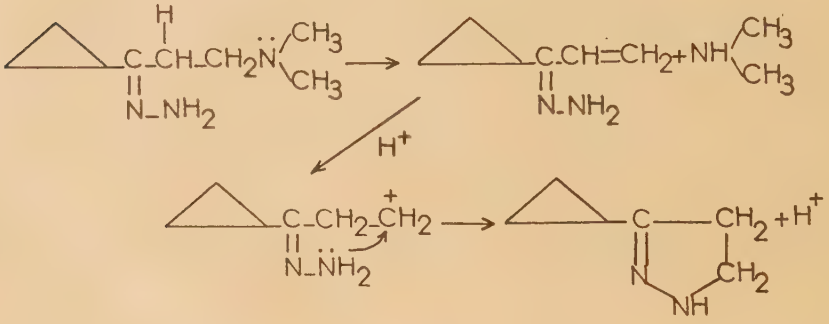
D'après la règle de KHROMOV, nous pouvons classer les radicaux en tant que donneur d'électrons dans l'ordre suivant :

Nous avons voulu étudier les dérivés des cétones cyclopropaniques et en particulier les pyrazole et pyrazoline cyclopropylés en 3 et leurs dérivés.

Nous avons donc préparé les bases de MANNICH des cétones correspondantes, sachant bien que ces dernières peuvent remplacer les β chlorocétones et les alcools β cétoniques comme source de cétones vinyliques. Aussi après avoir synthétisé la N-diméthylaminoéthylcyclopropyl cétone (XI) comme l'indiquent SMITH et ROGIER [70], avons-nous préparé par la même méthode la N-diméthylaminoéthyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptylcétone (XII) caractérisée par son picrate (Tableaux B_3 et C_3).

L'étude des pyrazolines cyclopropylées est à peine abordée dans la littérature. SMITH et ROGIER [70], SMITH et SHOWELL [110] ensuite, ont préparé la cyclopropyl 3 pyrazoline (XIII). Ces auteurs prétendent que la base de MANNICH de l'acétylcyclopropane ne donne pas de réaction avec l'hydrazine et doit être transformée en vinylcyclopropylcétone pour obtenir la cyclopropyl 3 pyrazoline. Or, nous avons obtenu directement cette dernière en ajoutant l'hydrazine dans une solution méthanolique de N-diméthylaminoéthylcyclopropyl cétone (XI), un essai sur l'iodométhylate de la base de Mannich ayant échoué (Méthode de KOST et ERSHOV [111]).

Le mécanisme général donné par Nisbet [112] peut être appliqué à la formation de cette pyrazoline (XIII) avec passage par l'hydrazone et perte de l'amine ; une transformation commencée par l'activation de la double liaison, complétée par l'interaction du doublet de l'azote et l'expulsion d'un proton explique la formation du noyau pyrazolinique.



A l'appui de ce mécanisme, Kost et Coll. [113] ont noté la formation de pyrazolines par action de l'hydrazine sur la base de Mannich possédant un groupement aryle en α du carbonyle tandis qu'ils obtenaient l'hydrazone correspondante dans le cas où le groupement aryle était remplacé par un groupement alkyle.

En effet le groupement aromatique ou cyclopropanique conjugué à la liaison C=N augmente la polarité de cette dernière, la densité électronique du carbone en α' et facilite la perte d'amine, nécessaire à la cyclisation en pyrazoline. Ceci est en accord avec le caractère bien connu d'insaturation du noyau cyclopropanique.

Nous avons fait agir la cyclopropyl 3 pyrazoline sur le fluoro 1 dinitro 2,4 benzène. Cette réaction est une réaction de substitution nucléophile aromatique [114-115]. Sauer et Huisgen [116] expliquent la plus grande réactivité des dérivés fluorés aromatiques par rapport aux autres dérivés halogénés par le faible volume de l'atome de fluor. En effet, la réaction est immédiate, à froid dans l'éthanol et la (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazoline est obtenue (XIV).

A partir de ce dérivé, il était possible de passer au dérivé du pyrazole cyclopropylé en 3 (XV) en effectuant sa déshydrogénation par le brome en milieu chloroformique à reflux ; un essai de bromation dans l'acide acétique a échoué, confirmant la fragilité du noyau cyclopropanique en milieu acide.

Une étude récente d'Elguero [117] a montré que la bromation des (dinitro 2'4' phényl) 1 pyrazolines conduit, si la position 4 est libre, soit au dérivé du pyrazole correspondant, soit au dérivé du bromo 4 pyrazole. L'analyse prouve que le (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 bromo 4 pyrazole est isolé (XV).

La synthèse de ce dérivé est possible à partir du sel de sodium de l'hydroxyméthylène de l'acétylcyclopropane (XVI). Ce dernier produit avait déjà été préparé par Mariella, Peterson et Ferris [65] ; nous avons suivi la technique de Johnson et Shelber [118] (préparation de l'hydroxyméthylène de la cyclohexanone), qui nous a donné un excellent rendement.

L'hydroxyméthylène de l'acétylcyclopropane lui-même n'a pu être obtenu par suite de sa décomposition au moment de l'acidification du sel de sodium.

L'action du sulfate d'hydrazine en solution aqueuse sur le sel de sodium de l'hydroxyméthylène acétylcyclopropane donne directement le cyclopropyl 3 pyrazole (XVII). De même qu'Elguero [117] admet que, dans la réaction de l'hydrazine sur l'hydroxyméthylène de l'acétophénone, la désactivation du groupement C=O conjugué au phényle est suffisante pour que la réaction ait lieu uniquement par l'autre centre d'attaque, de même nous admettons que la désactivation du groupement C=O conjugué au groupement cyclopropyle, déjà signalée, permet cette même réaction avec possibilité d'obtention des pyrazoles substitués en 3 ou en 5 (Tableau C_3).

Or pour les pyrazoles en phase liquide l'identité des positions 3 et 5 est bien connue [117 - 119 - 120 - 121].

L'alkylation de ce pyrazole a été faite à l'aide du fluoro 1 dinitro (2, 4) benzène dissous dans l'éthanol à température ambiante après une nuit de contact.

Cette réaction est une substitution nucléophile dont le mécanisme a été donné par Elguero [117] qui retient la possibilité d'obtenir les deux isomères substitués en 3 et 5. La formation du composé cyclopropylé en 3 (XVIII) et l'absence du composé substitué en 5 s'expliquent par l'effet d'encombrement stérique qui serait dû dans ce dernier dérivé à l'interférence du groupement cyclopropyle en 5 et du groupement ortho NO_2 du noyau benzénique.

Les pyrazoles étant des hétéroaromatiques π excédents [122], le défaut d'électrons sur les atomes d'azote fait des pyrazoles des réactifs nucléophiles plus faibles que les pyrazolines et l'excès d'électrons π sur les atomes de carbone explique l'action facile des agents électrophiles tels que le brome sur le pyrazole.

La bromation du dérivé précédent se fait très facilement dans le chloroforme à reflux et a permis de retrouver le (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 bromo 4 pyrazole (XV). Ce résultat est tout

à fait en accord avec ceux donnés par Elguero [117], Huttel et Coll. [123]. Ils obtiennent en l'absence de catalyseur les dérivés monobromés en 4 quand la position 4 est libre, confirmant la réactivité de cette position qui a été discutée par Pauling [119], Brown [124], ce dernier ayant démontré à l'aide de la méthode des orbitales moléculaires que les réactifs électrophiles attaquaient en position 4.

Les spectres U.V. des produits préparés sont donnés, comparés aux spectres de produits analogues dans lesquels le groupement cyclopropyle est remplacé par le groupement méthyle ou phényle. Nous donnons aussi à titre de comparaison les spectres U.V. des D.N.P. de l'acétone, de l'acétylcyclopropane et de l'acétophénone.

Nous pensons que, comme pour les D.N.P. des cétones, l'effet bathochrome des substituants dans les hétérocycles peut être généralement attribué à un effet inductif et à un phénomène d'hyperconjugaison de ces substituants.

Comparons les spectres U.V. de la (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazoline avec les spectres U.V. de la (dinitro 2'4' phényl) 1 méthyl 3 pyrazoline et de la (dinitro 2'4' phényl) 1 phényl 3 pyrazoline.

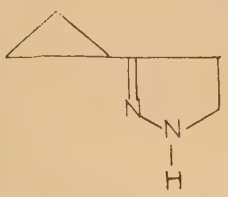
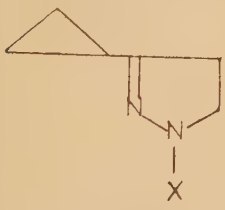
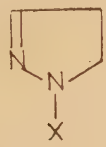
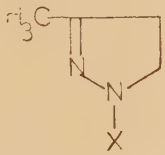
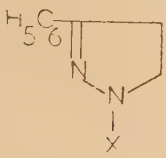
La première montre une absorption intermédiaire par rapport aux deux autres : effet bathochrome par rapport au dérivé méthylé et un effet hypsochrome par rapport au dérivé phénylé.

Nous pouvons faire la même remarque pour les dérivés correspondants des pyrazoles et des bromo 4 pyrazoles, en notant pour ceux du pyrazole et de son dérivé bromé cyclopropylés en 3 (XVIII et XV) une bande supplémentaire respectivement à 385 mμ et 380 mμ.

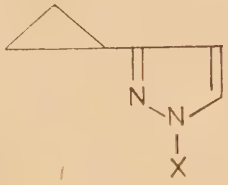
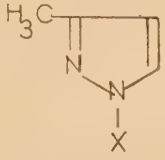
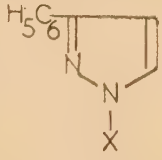
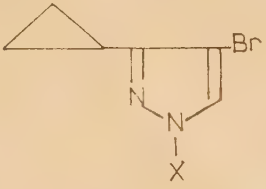
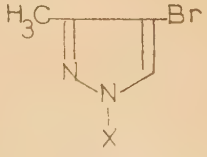
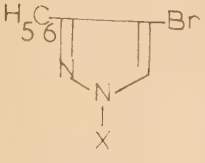
Cette « absorption intermédiaire » est tout à fait en accord avec celle des D.N.P. des cétones α cyclopropylées comparée à celles des dérivés des éthylones et des phénones. Soulier [60] explique l'effet du noyau cyclopropanique sur la base d'une hyperconjugaison mettant en jeu des formes limites de résonance polaire du noyau cyclopropanique étudiées par Roberts et Mazur [133].

Notons que dans la série bicyclo (4, 1, 0) heptane l'action de l'hydrazine sur la N-diméthylaminoéthyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptyl cétone (XII) nous a conduit à une azine solide (XIX) et non à la pyrazoline substituée en 3 (Tableau B_3).

PYRAZOLINES

Produits X = $C_6H_3(NO_2)_2$	λ alcool max.	log ε	λ $CHCl_3$ max.	log ε	Références
	208	3,56			Personnel
	405		400	4,63	Personnel
	374		369	4,30	[125]
	392		389	4,42	[125]
	413		412	3,34	[125]

PYRAZOLES

Produits X = $C_6H_3(NO_2)_2$	λ alcool max.	log ε	Références
	336 385	4,25 3,75	Personnel
	322,5	4,03	[117]
	346	4,06	[117]
	338 380	4,88 3,78	Personnel
	326	4,10	[117]
	346	4,06	[117]

CÉTONES

Produits	D. N. P. λ CH_3Cl max.	log ε	Références
$CH_3 — CO — CH_3$	366	4,35	[126-127]
	371	4,35	[73-74]
$C_6H_5 — CO — CH_3$	380	4,50	[128-129]

PARTIE EXPÉRIMENTALE

MODES OPÉRATOIRES GÉNÉRAUX

I — Oximes de cétones à noyau cyclopropanique

La méthode utilisée est celle donnée par Close [97] pour l'obtention de l'oxime du benzoylcyclopropane.

On chauffe 0,1 moles de cétone avec 0,2 moles de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 12,5 cc de pyridine et 12,5 cc d'alcool pendant 16 heures à reflux, Les solvants sont évaporés sous vide. Le résidu est traité par un mélange eau-glace et laissé une nuit à la glacière. On filtre, L'oxime est recristallisée.

II — Réarrangement de Beckmann

Suivant la technique de Roberts et Chambers [95] en présence de benzènesulfochlorure, utilisée par ces auteurs pour le réarrangement de l'oxime de l'acétylcyclopropane.

0,15 moles de benzènesulfochlorure sont ajoutées goutte à goutte à une solution de 0,15 moles d'oxime et 0,15 moles de pyridine dans 40 cc d'éther anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant l'addition et le reflux est maintenu pendant 30 mn. On filtre le précipité. La solution est lavée à l'éther anhydre. L'éther est chassé et l'on obtient soit le benzènesulfonate de l'oxime, soit le produit de réarrangement suivant la cétone de départ, que l'on sépare par recristallisation du benzènesulfonate de pyridine ($F = 128^0$) insoluble dans le benzène et très soluble dans l'alcool.

Benzoylcyclopropane

Suivant la méthode de ELDERFIELDS et CARTHY [130], 120 g de brome sont ajoutés à une température inférieure à 10° dans une solution de 82 g de soude dans 700 cc d'eau préalablement refroidie à —2°. A la solution d'hypobromite de sodium refroidie à 0°, sont ajoutés goutte à goutte 42 g d'acétylcyclopropane. L'addition terminée, on agite 2 heures à température ambiante.

Le bromoforme et le tétrabromure de carbone sont entraînés à la vapeur. Le liquide résiduel est refroidi et acidifié. Quelques traces de bisulfite de sodium enlève l'excès de brome. L'acide cyclopropane carboxylique est extrait à l'éther ; par distillation, on obtient 29 g d'acide. $Eb_{20\ mm} = 84°$.

29 g d'acide cyclopropane carboxylique dilués dans l'éther anhydride sont laissés en contact avec 60 g de chlorure de thionyle pendant une nuit et chauffés à reflux pendant 40 mn. L'éther et l'excès de chlorure de thionyle sont chassés sous pression normale et 24 g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique sont recueillis. $Eb_{25\ mm} = 114\text{-}119°$.

Anilide : F = 111° (benzène)

Analyse $C_{10}H_{11}ON = 161$
Calc. : N % 8,7
Trouvé : 9,0

Par une réaction de FRIEDEL et CRAFTS, suivant la technique de FUSON et BAUMGARTNER [96] sur le chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, nous avons obtenu le benzoylcyclopropane (II).

A un mélange de 16,3 g de chlorure d'aluminium en suspension dans 35 cc de sulfure de carbone refroidi à 0°, on ajoute 10 g de benzène puis 12 g de chlorure d'acide dans 12 cc de sulfure de carbone pendant 15 minutes.

Le mélange est agité 2 heures à la température de la salle, décomposé par un mélange de glace pilée et d'acide chlorhydrique. La couche de sulfure de carbone est séparée et la couche aqueuse est extraite à l'éther qui est ajoutée à la solution précédente. Les extractions sont lavées avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. On obtient 6,5 g de cétone. $Eb_{30\ mm}$ = 139°. Rdt = 40 %.

Spectre I.R. ($C Cl_4$) : $\nu C = O = 1\,678\ cm^{-1}$

D.N.P. (alcool) F = 201°.

Analyse : $C_{16}H_{14}O_4N_4 = 326$
Calc. : N % 17,17
Trouvé : 17,19

Spectre U. V. $\lambda_{max.}^{CHCl_3} = 382\ m\mu$ $\log \varepsilon = 4,14$

Oxime (VII) (éther de pétrole-benzène) F = 96-97°.

Analyse $C_{10}H_{11}ON$ = 161

Calc. : N % 8,7
Trouvé : 8,9

Réarrangement de Beckmann

6,5 g de cétone ayant donné 4,5 g d'oxime (VII) on traite cette dernière suivant le mode opératoire général par le benzène sulfochlorure.

Avec un rendement de 30 %, on obtient seulement le cyclopropylanilide (VI) F = 110° (benzène).

Analyse :

Calc. : N % 8,7
Trouvé : 8,9

Le mélange de ce produit avec l'anilide obtenu à partir de l'action du chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique sur l'aniline ne donne pas d'abaissement du point de fusion.

Benzoyl 7 bicyclo(4, 1, 0) heptane (I)

Il est obtenu par la même méthode que l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane.

Au bromure de phényl magnésium, préparé à partir de 14 g de magnésium, 84 g de bromure de phényle dans 1 300 cc d'éther anhydre, on ajoute 150 cc de benzène et à 0°, 40 g de la N-diméthylbicyclo (4, 1, 0) heptylcarboxamide 7. Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante et est porté 2 heures à reflux. Il est décomposé à —10° par l'eau et l'acide chlorhydrique 10 %. On extrait et on sèche sur sulfate de sodium.

On distille, $Eb_{0,8\ mm}$ = 135-145° (Rdt = 58,8 %).

Spectre I.R. ($C\ Cl_4$) : $\nu\ C = O$ = 1 665 cm^{-1}

Oxime (VII') F = 122° (éther de pétrole-benzène)

Analyse $C_{14}H_{17}NO$ = 215

Calc. : N % 6,51
Trouvé : 6,65

Réarrangement de Beckmann

L'oxime (VII') est obtenu avec un rendement de 75 %, 5,8 g d'oxime sont traités par 7 g de benzène sulfochlorure en présence de 3,25 g de pyridine.

Avec un rendement de 30 %, on obtient le bicyclo (4, 1, 0) heptylanilide (VIII). Ce produit ne donne pas d'abaissement de point de fusion quand il est mélangé à l'anilide (VIIIa) obtenu par action de l'aniline sur le chlorure de l'acide (4, 1, 0) heptane carboxylique 7.

VIII F = 210° (benzène)

Analyse : $C_{14}H_{17}NO$ = 215
Calc. : N % 6,51
Trouvé : 6,63

*VIII*a F = 210°

Analyse : $C_{14}H_{17}NO$ = 215
Calc. : N % 6,51
Trouvé : 6,56

Acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane

L'oxime (III) est obtenue suivant la méthode générale avec un rendement de 80 %. F = 85-86° (éther de pétrole).

Analyse : $C_9H_{15}ON$ = 153
Calc. : N % 9,14
Trouvé : 9,24

Réarrangement de Beckmann

10,1 g d'oxime sont traités par 11,8 g de benzène sulfochlorure en présence de 8 g de pyridine. On filtre et on obtient 11 g de précipité brut. On sépare par recristallisation le benzènesulfonate de l'oxime (IV). F = 125-126° (éther de pétrole-benzène).

Analyse : $C_{15}H_{19}O_3SN$ = 293
Calc. : N % 4,78
Trouvé : 4,78

10 g de benzène sulfonate brut de l'oxime sont traités par 15 cc d'acide acétique plus 5 cc d'eau. La solution est neutralisée par 50 cc de soude 6 N. On laisse à la glacière toute la nuit. On obtient 1 g de N-acétylamino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (V) dans l'éther de pétrole. (Rdt = 25 %) F = 75°.

Analyse : $C_9H_{15}ON$ = 153
Calc. : N % 9,14
Trouvé : 9,24

Ce dérivé a été préparé suivant la technique de Shriner et Fuson [131] à partir de 0,5 g d'amino 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane. Avec un mauvais rendement, on obtient un produit F = 75°, recristallisé dans l'éther de pétrole. Le point de fusion mélangé des deux produits restent inchangé.

Le N-méthylbicyclo (4, 1, 0) heptylcarboxamide 7 a été préparé à partir de 3 g de chlorure d'acide bicyclo (4, 1, 0) heptane carboxylique versés dans 20 cc d'une solution aqueuse de monométhylamine à 20 % refroidie. F = 142° (benzène).

Analyse : $C_9H_{15}ON$ = 153
Calc. : N % 9,14
Trouvé : 9,03

Acétylcyclopropane

Préparée suivant la technique des « Organic Syntheses » [132].

N-dyméthylaminoétylcyclopropylcétone (XI)

Utilisant la technique de Smith et Rogier [70] on porte à reflux pendant 8 heures, 15 g de chlorhydrate de diméthylamine sec, 5,1 g de paraformaldéhyde et 15 g d'acétyl cyclopropane dans 30 cc d'alcool isopropylique. L'alcool est chassé sous vide, le résidu repris par l'eau, alcalinisé par une solution de soude à 20 % à froid en présence d'éther. La couche éthérée est décantée, séchée sur CO_3K_2. L'éther est chassé et le produit distillé. $Eb_{20\ mm}$ = 93-97°. Rdt = 60 %.

Cyclopropyl 3 pyrazoline (XIII)

— Un essai à partir de l'iodométhylate de la N-diméthylaminoéthylcyclopropyl cétone sur l'hydrazine dans le méthanol ne nous a donné aucun résultat (méthode de Kost et Ershov [111]).

— Dans un ballon à trois tubulures avec agitateur, réfrigérant et ampoule à brome, contenant 15 cc de méthanol à température ordinaire, et 4,25 g de N-diméthylaminoéthylcyclopropylcétone, sont ajoutés goutte à goutte 4,25 cc d'hydrazine. Le mélange est porté à reflux 30 minutes. On chasse le méthanol sous vide. Le résidu est soigneusement extrait à l'éther. La couche éthérée est séchée sur carbonate de potassium. L'éther chassé, le résidu est distillé sous azote. $Eb_{4\ mm}$ = 83-95°. Rdt = 70 %.

Spectre U. V. $\lambda \frac{\text{alcool}}{\text{max.}}$ = 208 mμ log ε = 3,56
Spectre I.R. ($C Cl_4$) : δ N—H = 1 645 cm^{-1}
ν N—H = 3 330 cm^{-1}

(Dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazoline (XIV)

On dissout séparément dans 10 cc d'alcool absolu 1,5 g de cyclopropyl 3 pyrazoline (XIII) et 2,5 g de fluoro 1 dinitro 2,4 benzène. On mélange les deux solutions. Au bout de quelques heures on obtient un précipité abondant qui est essoré et recristallisé dans l'alcool. On obtient 1,2 g de produit. F = 118-120°.

Analyse : $C_{12}H_{12}O_4N_4$ (276)
Calc. : N % 20,28
Trouvé : 19,99
Spectre U.V. $\lambda_{max.}^{alcool} = 405$ mμ
$\lambda_{max.}^{CHCl_3} = 400$ mμ log ε = 4,63

Sel de sodium de l'hydroxyméthylène de l'acétyl cyclopropane (XVI)

Il a été préparé suivant la technique indiquée par JOHNSON et SHELBERG [118].

Au méthylate de sodium en poudre, préparé à partir de 2,3 g de sodium, mis en suspension dans 15 cc de benzène, 7,3 g de formiate d'éthyle sont ajoutés goutte à goutte en refroidissant énergiquement, puis 8,3 g d'acétylcyclopropane. On laisse en contact toute la nuit, et on essore le précipité blanc formé ; on chasse le benzène et on obtient 12 g de sel de sodium d'hydroxyméthylène acétylcyclopropane brut (XVI). Rdt = 96 %.

Cyclopropyl 3 pyrazole (XVII)

12 g de sel de sodium de l'hydroxyméthylène acétylcyclopropane sont dissous dans le minimum d'eau et une solution de 9,6 g de sulfate d'hydrazine est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est laissé en contact toute la nuit, puis extrait à l'éther. L'éther est séché, chassé sous vide et on obtient un résidu de 5 g. Rdt = 52 %.

(Dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazole (XVIII)

4,5 g de fluoro 1 dinitro 2,4 benzène dissous dans 5 cc d'alcool légèrement chauffé sont ajoutés à 4,5 g de cyclopropyl 3 pyrazole et laissés 10 heures à la température ambiante. Refroidi à 0°, 1 g de dérivé précipite et est recristallisé dans l'alcool. F = 115°.

Analyse : $C_{12}H_{10}O_4N_4 = 274$
Calc. : N % 20,43
Trouvé : 20,05
Spectre U.V. $\lambda_{max.}^{alcool} = 336$ mμ 385 mμ
log ε = 4,25 3,75

(Dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 bromo 4 pyrazole (XV)

1°) A partir de (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazoline (XIV)

A 1 g de ce dérivé dissous dans le chloroforme et porté à reflux, on ajoute goutte à goutte 2 g de brome dilué dans 12 cc de chloroforme et on laisse à reflux 30 minutes. Le mélange est lavé avec une solution de carbonate de sodium, à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Le chloroforme est chassé sous vide et le produit est obtenu et recristallisé dans l'alcool. F = 145°.

Analyse : $C_{12}H_8N_4O_4Br = 352$
Calc. : N % 15,85
Trouvé : 15,6

Spectre U.V. $\lambda_{max.}^{alcool}$ = 338 mμ 380 mμ
log ε = 4,88 3,78

2°) A partir du (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazole (XVIII).

A 1,2 g de ce dérivé dissous dans 12 cc de chloroforme est ajouté goutte à goutte 1 g de brome dilué dans 6 cc de chloroforme, en chauffant à la lampe. Le chauffage est maintenu 15 minutes après la fin de l'addition. Le mélange est traité comme le précédent et on obtient 600 mg de produit, recristallisé dans l'alcool, identique au précédent. F = 145° (Point de fusion mélangé : F = 145°).

Analyse : $C_{12}H_8N_4O_4Br = 352$
Calc. : N % 15,85
Trouvé : 15,63

N-diméthylaminoéthyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptyl cétone (XII)

Même mode opératoire que pour la N-diméthylaminoéthyl cyclopropyl cétone.

On utilise : 11 5 g de cétone, 5,1 g de paraformaldéhyde et 15 g de chlorhydrate de diméthyl amine. Le produit est distillé.
$Eb_{20\ mm}$ = 120-130°. Rdt = 60 %.

Picrate (alcool) F = 120°.

Analyse : $C_{18}H_{24}O_7N_7 = 424$
Calc. : N % 13,20
Trouvé : 13,11

Azine de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane (XIX)

Avec le même mode opératoire qui nous a permis d'obtenir la cyclopropyl 3 pyrazoline, en utilisant 3 g de produit précédent (XII), et 3,5 cc d'hydrazine on obtient solide blanc. F = 70° (éther de pétrole).

Analyse : $C_{18}H_{28}N_2 = 272$
Calc. : N % 10,29
Trouvé : 10,23

CONCLUSION

En résumé, la stabilité accrue du noyau cyclopropanique engagé dans une structure bicyclique n'est pas suffisante pour obtenir des dérivés cyclopropanoniques. En particulier nous avons montré la transposition du bicyclo (4, 1, 0) heptanol 7 en cycloheptène 1 ol 3 et, par oxydation, en cycloheptène 1 one 3 et nous avons été amenés à donner plusieurs synthèses de cette cétone pure alors que l'on n'avait obtenu jusqu'ici qu'un mélange de cyclohepténones α et β éthyléniques.

L'action du diazoacétate d'éthyle et de diazocétones sur le bicyclopentadiène nous a conduit à des composés de la série tétracyclo (5, 3, 1 - $o^{2,6}$ - $o^{8,10}$) undécène 3 dont la stéréochimie a été discutée.

Les résultats spectraux (U.V. et I.R.) obtenus sur les cétones de cette série et leurs dérivés sont tout à fait en accord avec les résultats comparés de spectres de cétones α cyclopropylées, prouvant leur structure cyclopropanique.

L'action du diazomalonate d'éthyle sur le cyclohexène ne nous a pas conduit au diester ; cette méthode de synthèse en vue de l'obtention de dérivés bifonctionnels sur le noyau cyclopropanique s'est avérée infructueuse, le seul exemple donné par la littérature en série aliphatique a donné un rendement de 1 %. La réaction ionique par l'acétylacétate d'éthyle sodé, sur des composés éthyléniques dibromés s'avère aussi délicate.

Le réarrangement de Beckmann a permis de donner la configuration anti phényle aux oximes des benzoylcyclopropane et benzoyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane, et syn méthyle à l'oxime de l'acétyl 7 bicyclo (4, 1, 0) heptane. En tenant compte de l'encombrement stérique et de l'effet électronique des substituants, nous avons été amené à considérer le caractère donneur d'électrons du radical méthyle supérieur à celui du radical cyclopropyle, supérieur à celui du radical bicyclo (4, 1, 0) heptyle, supérieur à celui du radical phényle.

La synthèse du cyclopropyl 3 pyrazole a été réalisée pour la première fois ainsi que celle de ses dérivés : le (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazole et (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 bromo 4 pyrazole. Nous avons donné une nouvelle préparation de la cyclopropyl 3 pyrazoline, étudié et synthétisé ses dérivés inconnus jusqu'à alors : (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 pyrazoline et (dinitro 2'4' phényl) 1 cyclopropyl 3 bromo 4 pyrazoline.

Les spectres U.V. des produits précédents montrent bien que l'absorption du chromophore $\diagup\!\diagdown$ C=N des noyaux pyrazolinique et pyrazolique est intermédiaire entre l'absorption des chromophores $CH_3 - C = N$ et $C_6H_5-C = N$ de ces mêmes noyaux hétérocycliques, prouvant encore le caractère insaturé du noyau cyclopropanique.

TABLEAU A1

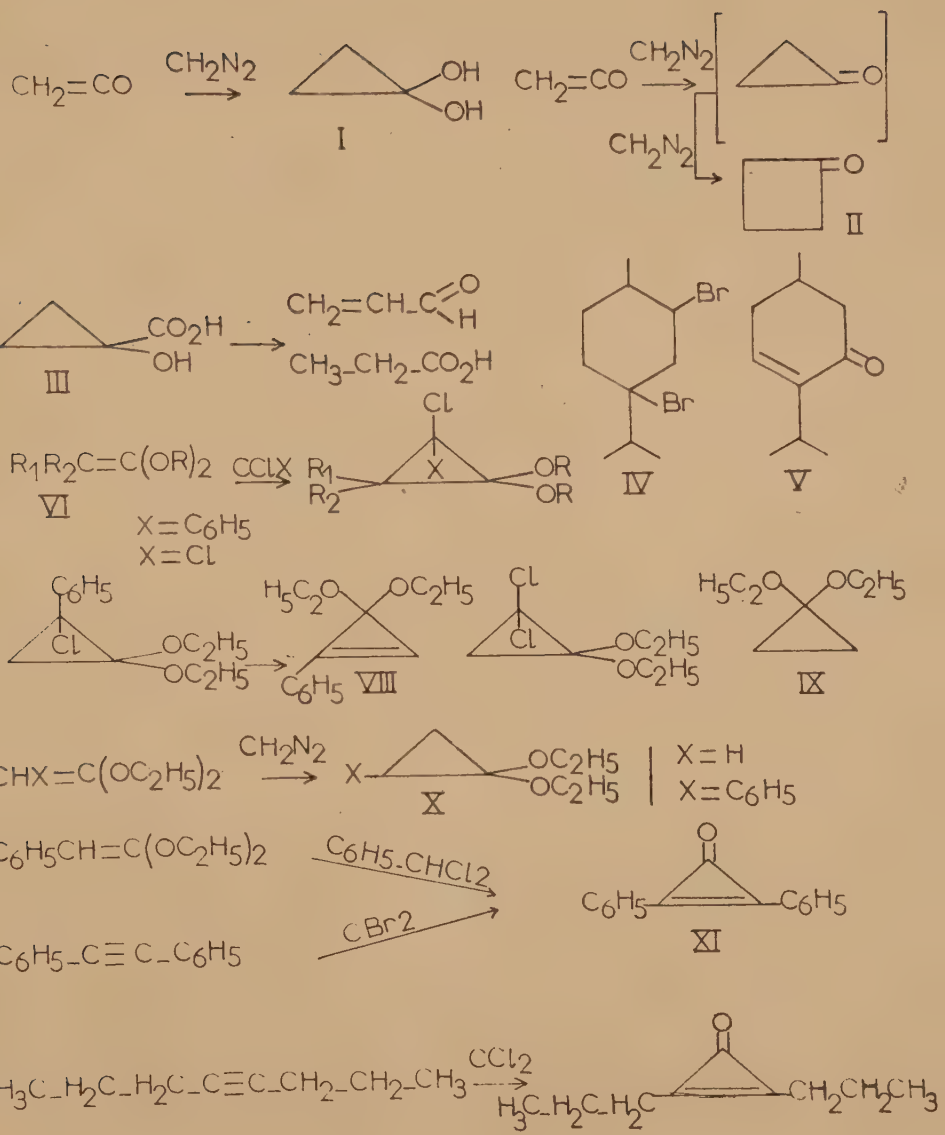

CH2=CO
CH2N2
OH
OH
I
CH2=CO
CH2N2
CH2N2
O
II
CO2H
OH
III
CH2=CH-C
O
H
CH3-CH2-CO2H
Br
Br
O
IV
V
R1R2C=C(OR)2
VI
CCl2X
R1
R2
X
OR
OR
Cl
X=C6H5
X=Cl
C6H5
Cl
OC2H5
OC2H5
H5C2O
OC2H5
C6H5
VIII
Cl
Cl
OC2H5
OC2H5
H5C2O
OC2H5
IX
CHX=C(OC2H5)2
CH2N2
X
OC2H5
OC2H5
X
X=H
X=C6H5
C6H5CH=C(OC2H5)2
C6H5-CHCl2
CBr2
C6H5-C≡C-C6H5
O
C6H5
C6H5
XI
H3C-H2C-H2C-C≡C-CH2-CH2-CH3
CCl2
H3C-H2C-H2C
O
CH2CH2CH3

TABLEAU B_1

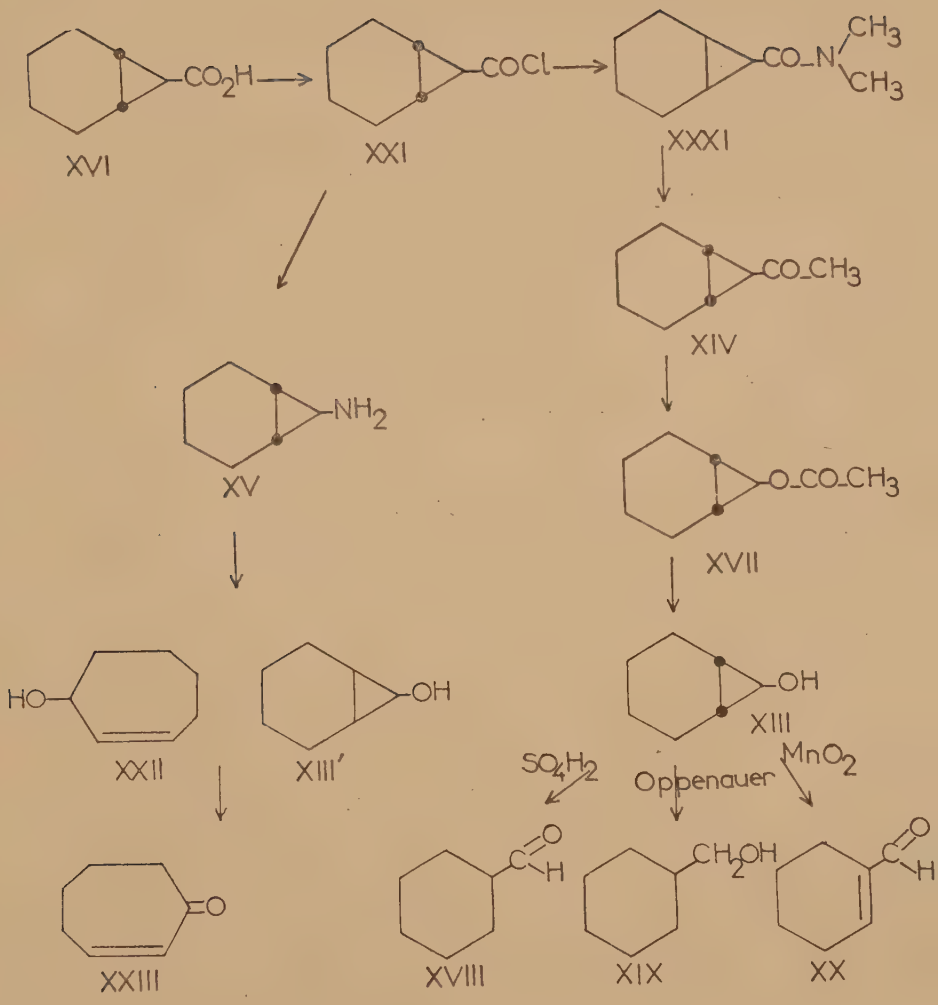

CO2H
COCl
CO-N
CH3
CH3
XVI
XXI
XXXI
CO-CH3
XIV
NH2
XV
O-CO-CH3
XVII
HO
OH
XXII
XIII'
OH
XIII
SO4H2
Oppenauer
MnO2
O
H
CH2OH
O
H
XXIII
XVIII
XIX
XX

TABLEAU C1

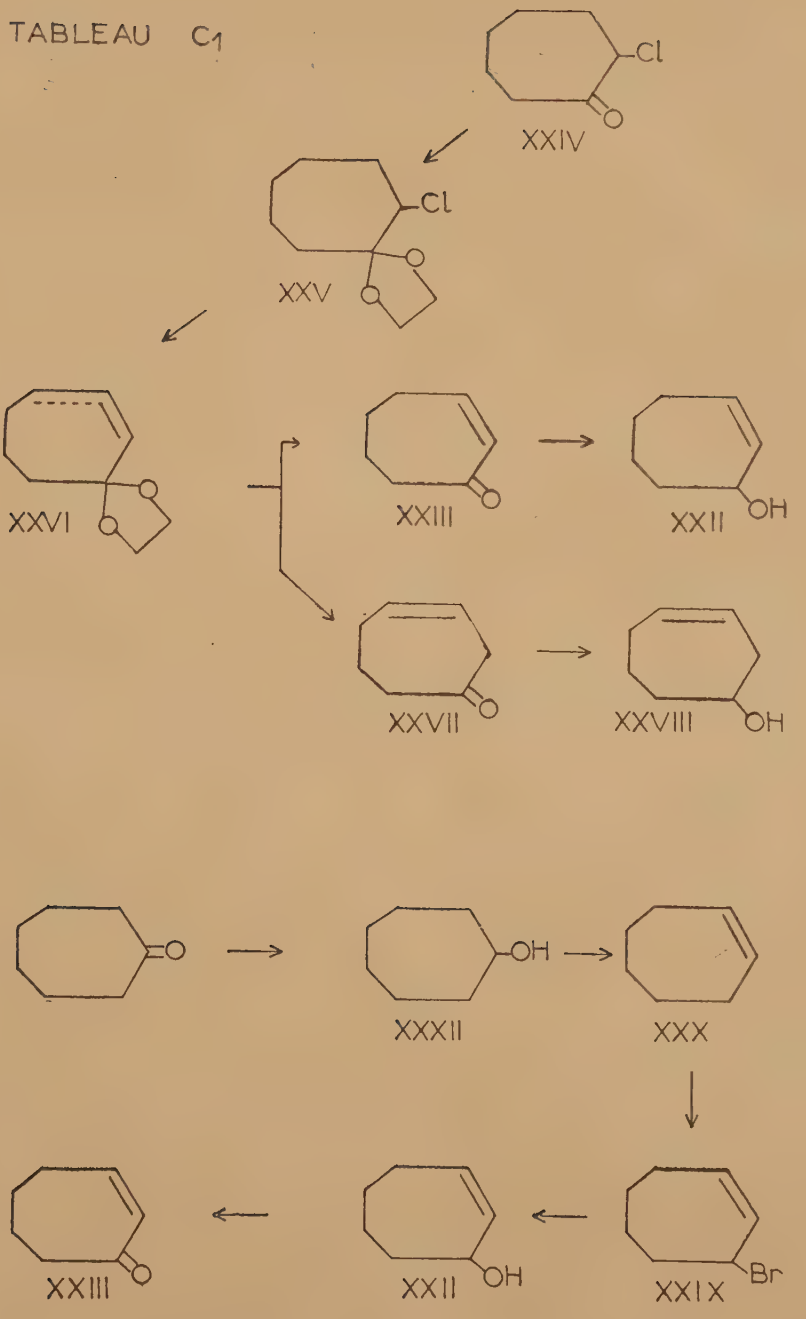
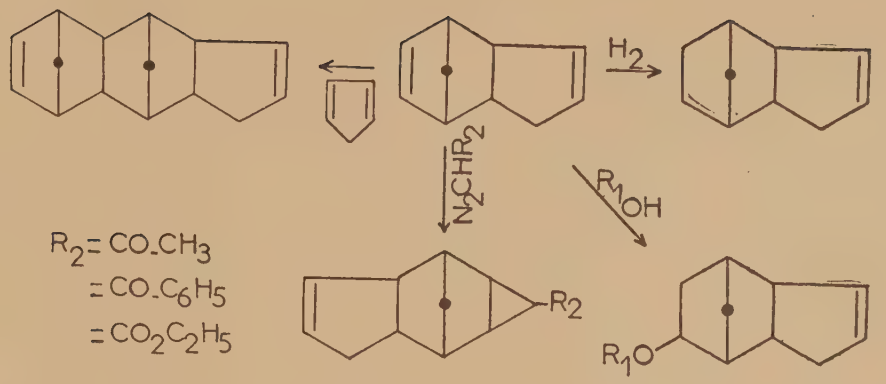
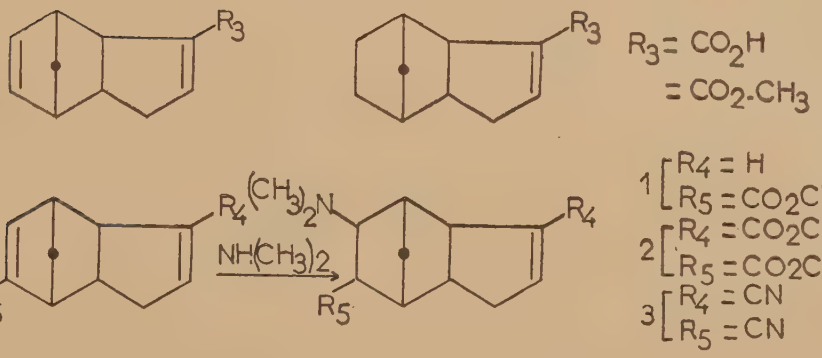

Cl
XXIV
Cl
XXV
XXVI
XXIII
XXII
OH
XXVII
XXVIII
OH
OH
XXXII
XXX
XXIII
XXII
OH
XXIX
Br

TABLEAU A_2


H2
N2CHR2
R1OH
R2= CO.CH3
= CO.C6H5
= CO2C2H5
R2
R1O


R3
R3
R3= CO2H
= CO2.CH3
R4
(CH3)2N
NH(CH3)2
R4
R5
R5
1 R4 = H
R5 = CO2CH3
2 R4 = CO2CH3
R5 = CO2CH3
3 R4 = CN
R5 = CN

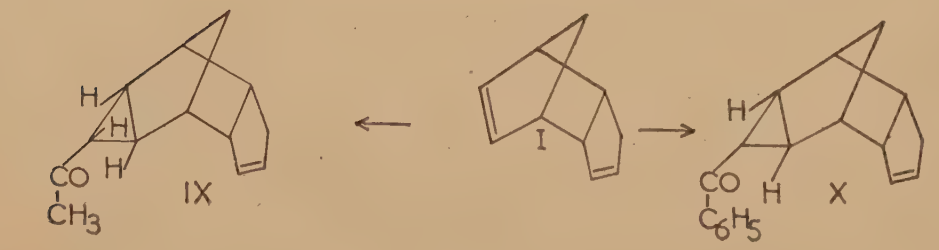

H
H
CO
CH3
H
IX
I
H
CO
C6H5
H
X

TABLEAU B_2

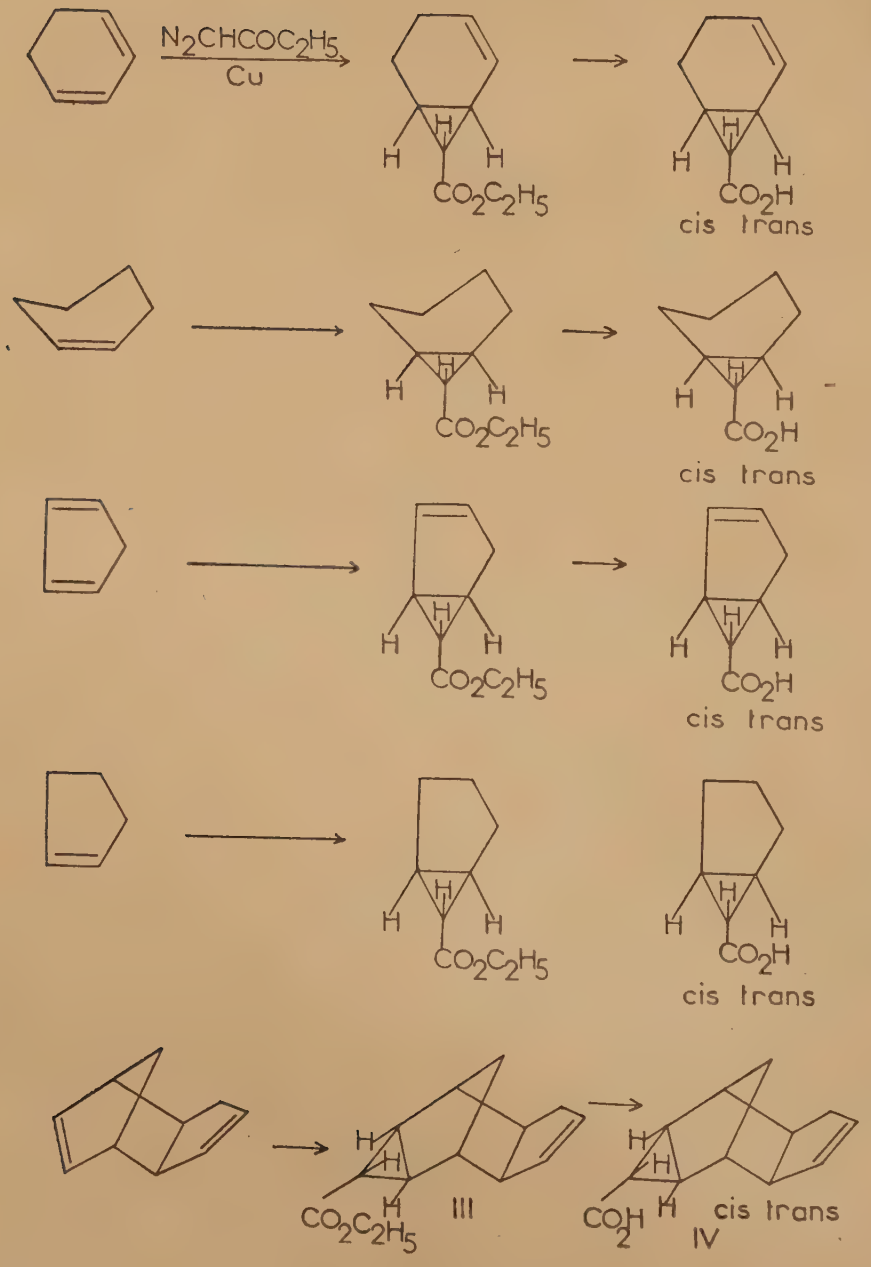
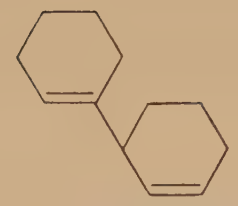
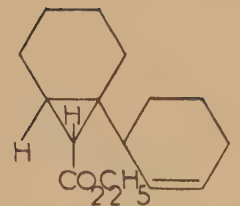


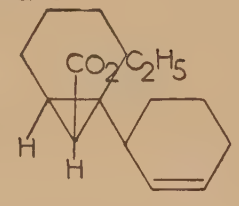
TABLEAU C_2



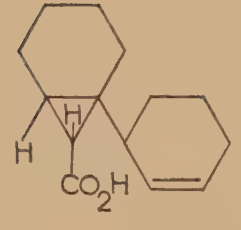
$N_2CHCO_2C_2H_5$
Cu



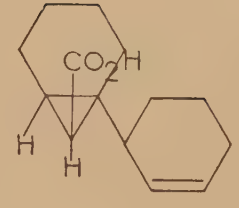
cis trans



cis cis

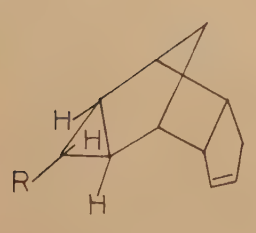


cis trans



cis cis

R= CO_2C_2H VVI
R= CO_2H VII VIII



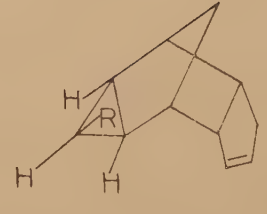


TABLEAU D_2

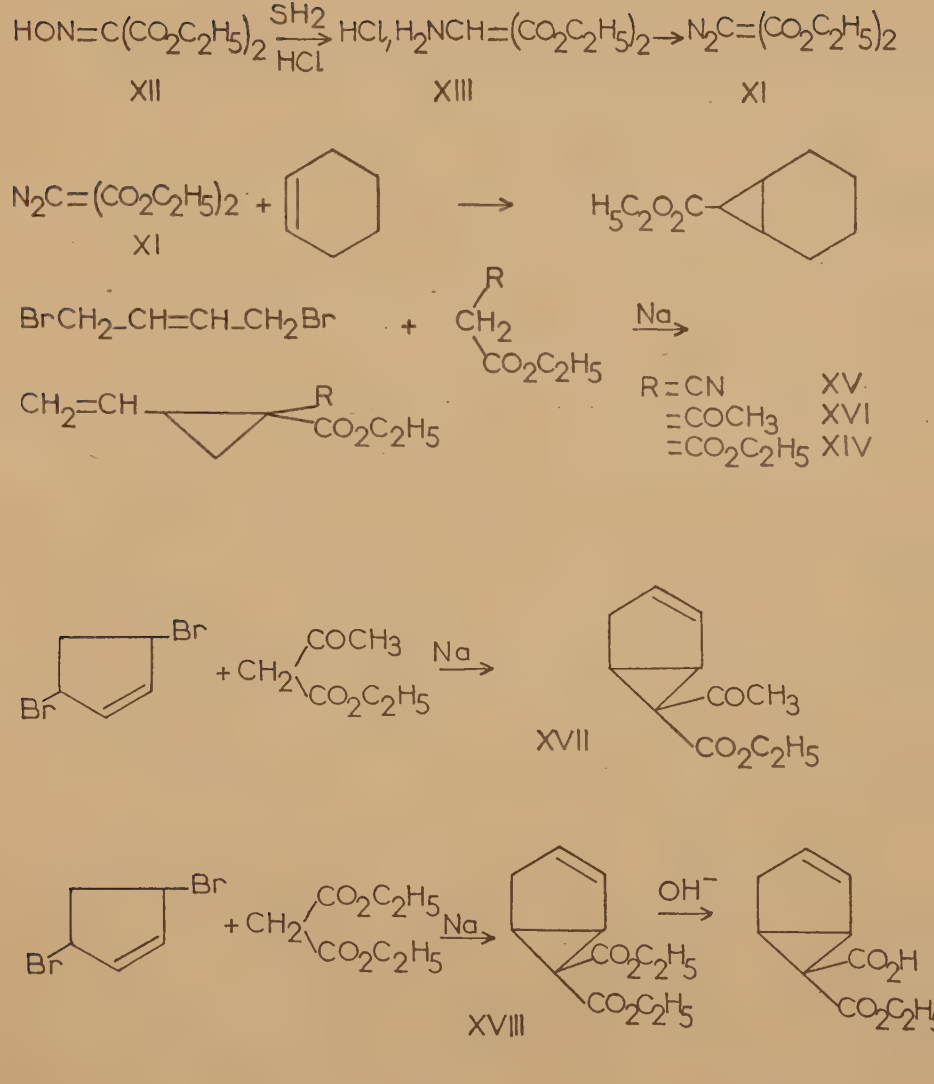

HON=C(CO2C2H5)2
SH2
HCl
HCl, H2NCH=(CO2C2H5)2
N2C=(CO2C2H5)2
XII
XIII
XI
N2C=(CO2C2H5)2
XI
H5C2O2C
BrCH2-CH=CH-CH2Br
R
CH2
CO2C2H5
Na
R=CN XV
=COCH3 XVI
=CO2C2H5 XIV
CH2=CH
R
CO2C2H5
Br
Br
COCH3
CH2
CO2C2H5
Na
COCH3
CO2C2H5
XVII
Br
Br
CO2C2H5
CH2
CO2C2H5
Na
OH⁻
CO2C2H5
CO2C2H5
CO2H
CO2C2H5
XVIII

TABLEAU A_3

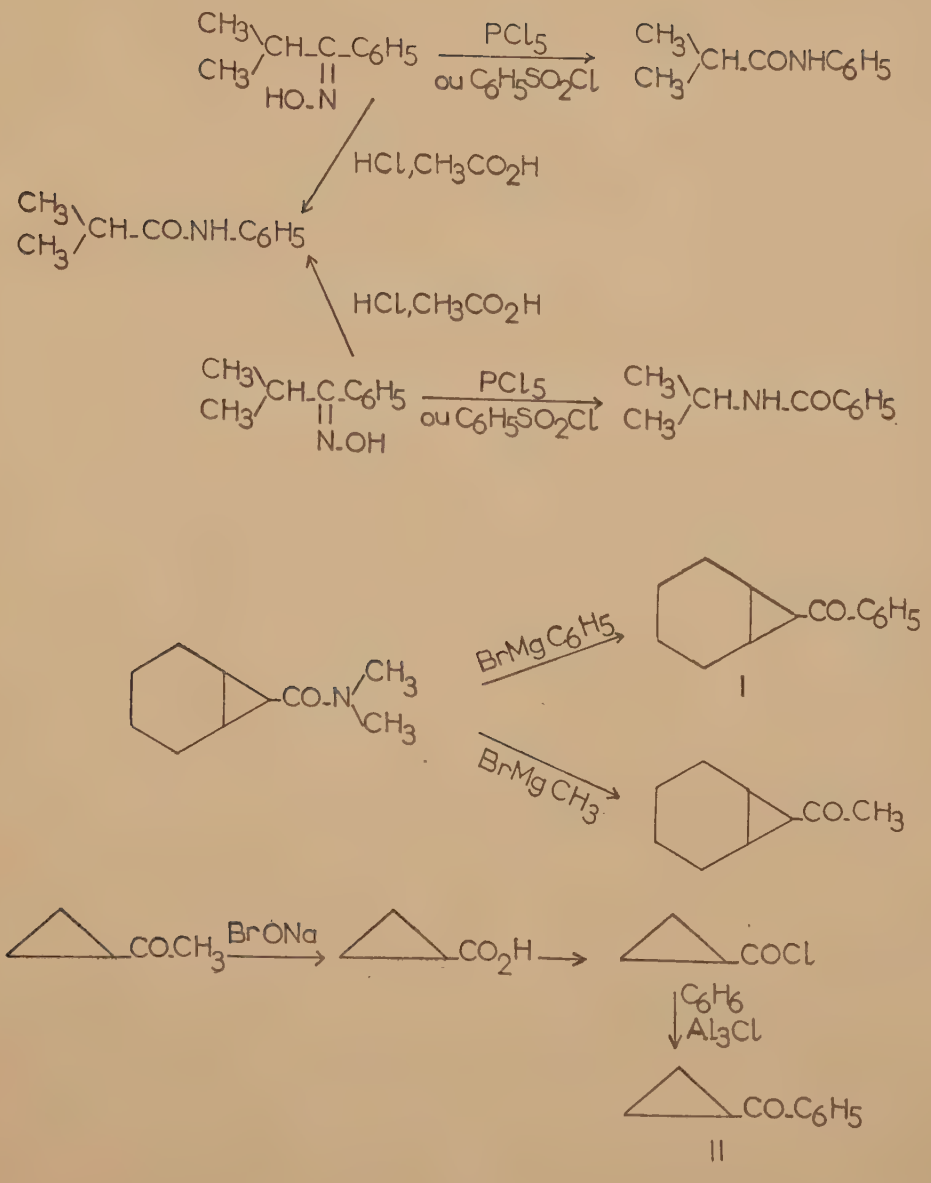

CH3
CH3
CH-C-C6H5
HO-N
PCl5
ou C6H5SO2Cl
CH3
CH3
CH.CONHC6H5
HCl, CH3CO2H
CH3
CH3
CH-CO.NH-C6H5
HCl, CH3CO2H
CH3
CH3
CH-C-C6H5
N-OH
PCl5
ou C6H5SO2Cl
CH3
CH3
CH.NH.COC6H5
CO-N
CH3
CH3
BrMg C6H5
CO-C6H5
I
BrMg CH3
CO.CH3
CO.CH3
BrONa
CO2H
COCl
C6H6
Al3Cl
CO-C6H5
II

TABLEAU B_3

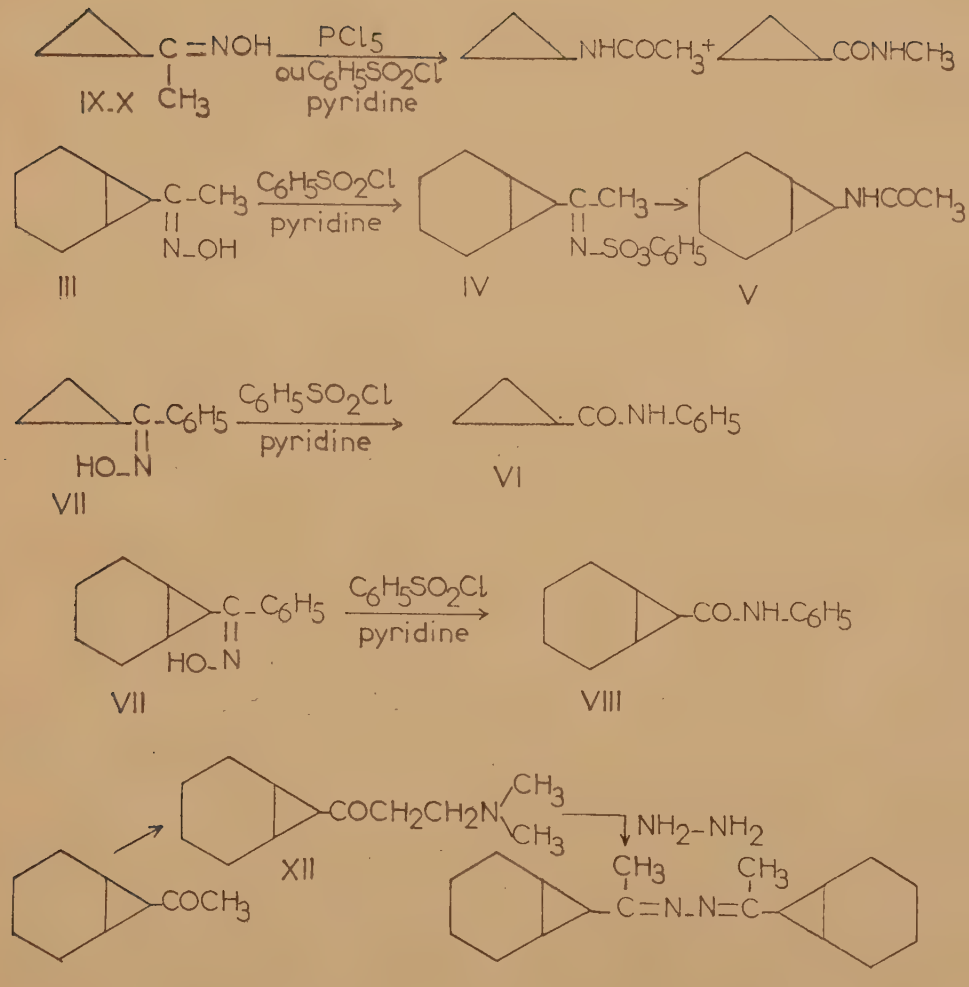
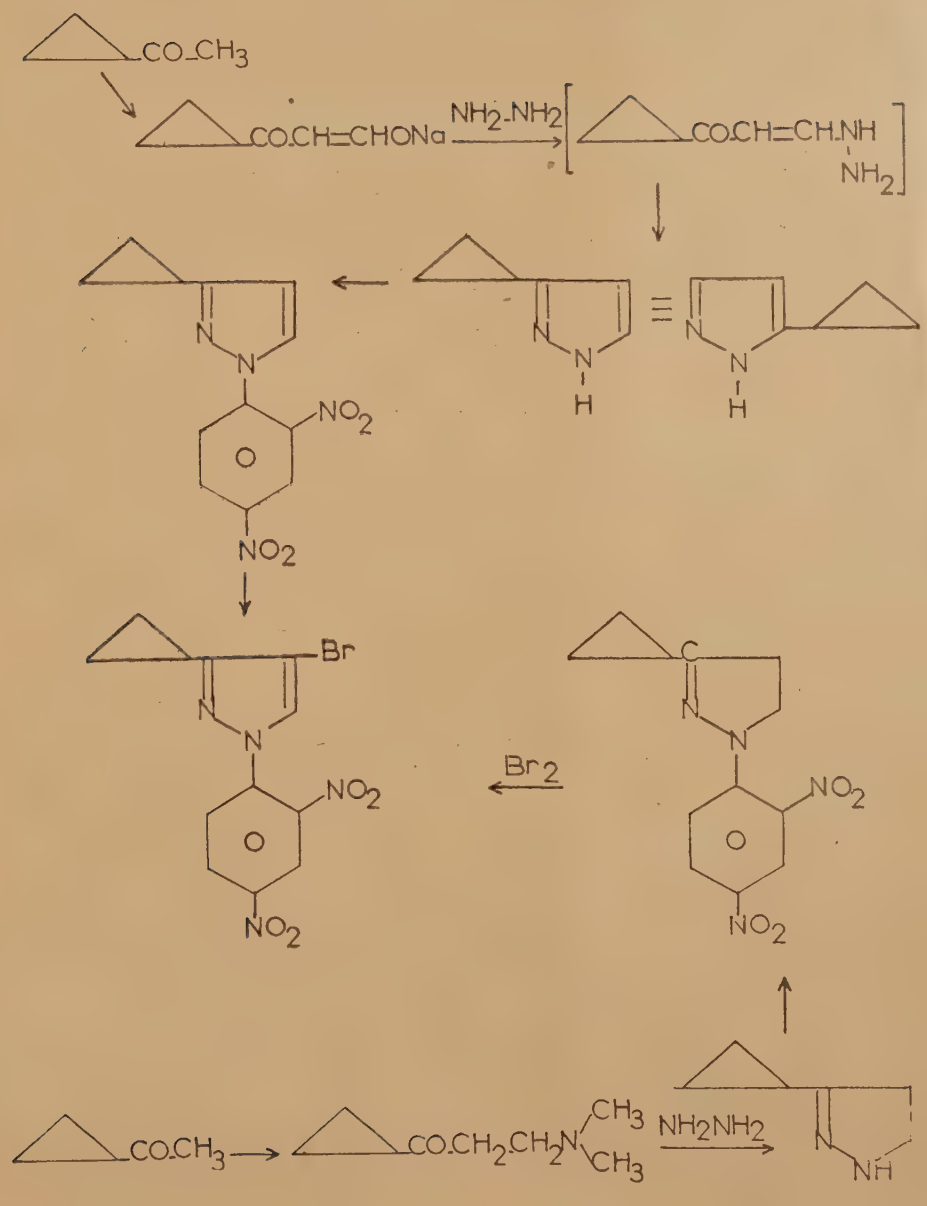

C=NOH
CH3
IX.X
PCl5
ou C6H5SO2Cl
pyridine
NHCOCH3
CONHCH3
C-CH3
N-OH
III
C6H5SO2Cl
pyridine
C-CH3
N-SO3C6H5
IV
NHCOCH3
V
C-C6H5
HO-N
VII
C6H5SO2Cl
pyridine
CO-NH-C6H5
VI
C-C6H5
HO-N
VII
C6H5SO2Cl
pyridine
CO-NH-C6H5
VIII
COCH2CH2N
CH3
CH3
XII
COCH3
NH2-NH2
CH3
CH3
C=N-N=C

TABLEAU C_3


CO.CH3
CO.CH=CHONa
NH2.NH2
CO.CH=CH.NH
NH2
NO2
NO2
Br
Br2
C
NO2
NO2
CO.CH3
CO.CH2.CH2N
CH3
CH3
NH2NH2
NH

BIBLIOGRAPHIE

[1] LIPP, BUCHKREMER, SEELES. — *Ann. Chem.*, 1932, **499,** 1.
[2] LIPP, KOSTER. — *Ber.*, 1931, **64,** 2823.
[3] SEMENOW, COX, ROBERTS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 3221.
[4] CONIA, LERIVEND. — *C. R. Acad. Sci.*, 1960, **250,** 1078.
[5] INGOLD, SAKO, TORPE. — *J. Chem. Soc.*, 1922, 1177.
[6] DEM'YANOV, FEOFILAKTOV. — *J. Gen. Chem.* (*U.R.S.S.*), 1939, **9,** 340.
[7[JACQUIER, SOULIER. — *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 750.
[8] GUHA, NATH. — *Ber.*, 1937, **70,** 931.
[9] COGDELL. — *Chem. Abstr.*, 1959, **53,** 15.000.
[10] ELVAIN, WEYNA. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81,** 2579.
[11] DULL, ABEND. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, **81,** 2588.
[12] BRESLOW, HAYNIE, MIRRA. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, **81,** 247.
[13] VOL'PIN, KORESHKOV, KURSANOV. — *Bull. Acad. Sci. U.R.S.S.*, 1959, 560.
[14] BRESLOW, PETERSON. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82,** 4426.
[15] MOUSSERON, JACQUIER, Mlle FRAISSE. — *C.R. Acad. Sci.*, 1956, **243,** 1880.
[16] BESINET, FRAISSE, JACQUIER, VIALLEFONT. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 1377.
[17] NOVAK, RATUSKY, SNEBERK, SORM. — *Chem. Listy*, 1957, **51,** 479.
[18] TURNER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72,** 878.
[19] GALLAGHER, KRITCHEVSKY. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72,** 882.
[20] MISLOW, BRENNER. — *J. Amer. Soc.*, 1953, **75,** 2318.
[21] FRIESS, PINSON. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, **74,** 1302.
[22] EMMONS, LUCAS. — *J. Chem. Soc.*, 1955, **77,** 2287.
[23] DREIDING, HARTMAN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78,** 1216.
[24] S. et M. JULIA, HUYNH. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 84.
[25] ARNOLD, RICHARDSON. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76,** 3649.
[26] JONES, WALLIS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1926, **48,** 169.
[27] WHELAND. — « Advanced Organic Chemistry », John Wiley et Sons, Inc., New-York, N.-Y. 1949, 460.

[28] Mlle Fraisse. — Thèse Montpellier, 1956.
[29] Mousseron, Jacquier, Zagdoun. — *Bull. Soc. Chim.*, 1953, 974.
[30] Burger, Yost. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 2198.
[31] Dougnac. — Thèse Montpellier, 1961.
[32] Kötz. — *Ann. Chem.*, 1913, **400**, 80.
[33] Dauben, Ringold. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 876.
[34] Braude, Evans. — *J. Chem. Soc.*, 1954, 607.
[35] Evans, Gillam. — *J. Chem. Soc.*, 1943, 565.
[36] Braude, Timmons. — *J. Chem. Soc.*, 1953, 3131.
[37] Treibs, Grossmann. — *Ber.*, 1959, **92**, 267.
[38] Shubert, Sweeney. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4172.
[39] Scott, Tarbell. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 240.
[40] Christol, Mme Delhoste, Mousseron. — *Bull. Soc. Chim.*, 1959, 1238.
[41] Castinel, Chiurdoglu, Josien, Lascombe, Vanlanduyt. — *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 807.
[42] Lecomte. — *Bull. Soc. Chim.*, 1955, 717.
[43] Burer, Gunthard. — *Helv. Chim. Acta*, 1956, **39**, 356.
[44] Berlande. — *Bull. Soc. Chim.*, 1942, 644.
[45] « Organic Syntheses ». — Coll. Vol. **1**, tr. française, 345.
[46] Besinet. — Thèse Montpellier, 1958.
[47] « Organic Syntheses ». — Vol. **24**, 56.
[48] Ebel, Brunner, Mangelli. — *Helv. Chim. Acta*, 1929, **12**, 19.
[49] Cope, Kinter, Keller. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 2757.
[50] Bourne, Stacey, Tatlow, Tedder. — *J. Chem. Soc.*, 1949, 2976.
[51] Kohler, Tishler, Potter, Thompson. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1057.
[52] Alder, Stein. — *Ann. Chem.*, 1933, **504**, 219.
[53] Bruson, Riener. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 723 et 1178.
[54] Bartlett, Schneider. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 6.
[55] Bartlett, Goldstein. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2553.
[56] Alder, Stein. — *Ann. Chem.*, 1932, **496**, 204.
[57] Bruson, Riener. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 8.
[58] Peters. — *J. Chem. Soc.*, 1959, 1761. — 1960, 1832. — 1961, 1037.
[59] Guha, Muthanna. — *Ber.*, 1938, **71**, 2665.
[60] Soulier. — Thèse Montpellier, 1959.
[61] Novak, Ratusky, Sneberk, Sorm. — *Chem. Abst.*, 1957, **51**, 10.508.
[62] Henbest, Shaw, Woods. — *J. Chem. Soc.*, 1954, 1154.
[63] Charpentier-Morize. — *Bull. Soc. Chem.*, 1954, 497.
[64] Rogers. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, 69, 2544.
[65] Mariella, Peterson, Ferris. — *J. Chem. Am. Soc.*, 1948, **70**, 1494.
[66] Mariella, Raube. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 518 et 521.
[67] Jacquier. — *J. Chim. Phys.*, 1957, **54**, 127.
[68] Bellamy. — « The Infra red spectra of complex molecules », 115.

[69] SANDOVAL, ROSENKRANZ, DJERASSI. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 2383.
[70] SMITH, ROGIER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3840.
[71] HART, CURTIS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 112.
[72[Mlle CALMELS. — Thèse Montpellier, 1960.
[73] BARTON, BRUUN, LINDSEY. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 2210.
[74] M. et S. JULIA, NOEL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1960, 1708.
[75] KIERSTEAD, LINSTEAD, WEEDON. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 3610.
[76] SHAW, NOLAN. — *J. Org. Chem.*, 1957, **22**, 1668.
[77] a) CONRAD, BISCHOFF. — *Ber.*, 1880, **13**, 595.
b) RATZ. — *Monatsh*, 1904, **25**, 55.
c) BOUVEAULT, WAHL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1903, **137**, 196.
Bull. Soc. Chim., 1903, 628.
d) GALAT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 965.
e) REDEMANN, DUNN. — *J. Bio. Chem.*, 1939, **130**, 341.
f) SNYDER, SHEKLETON, LEWIS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 310.
g) LOCQUIN, CERCHEZ. — *C. R. Acad. Sci.*, 1928, **186**, 1360.
h) CERCHEZ. — *Bull. Soc. Chim.*, 1930, 1279.
i) VEJDELEK. — *Chem. Listy*, 1950, **73**, 44.
j) SPRING. — *Chem. Abstr.*, 1953, **47**, 8565.
k) VIGNAU. — *Bull. Soc. Chim.*, 1952, 638.
l) VANDERWEELE, BRITTON, WHITE. — *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 8818.
Chem. Abstr., 1955, **49**, 2492.
m) A. et B. WITKOP. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **75**, 5579.
[78] SCHWARZ, KCAPEK. — *Monatsh*, 1953, **84**, 595.
[79] LEVENE, SHORMULLER. — *J. Biol. Chem.*, 1934, **106**, 595.
[80] LINDEMANN, WOLTER, GROGER. — *Ber.*, 1930, **63**, 702.
[81] KIERSETAD, LINSTEAD, WEEDON. — *J. Chem. Soc.*, 1953, 1799.
[82] KIERSTEAD, LINSTEAD, WEEDON. — *J. Chem. Soc.*, 1953, 1803.
[83] YOUNG, HALL, WINSTEIN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, **78**, 4338.
[84] KRAEMER, SPILKER. — *Ber.*, 1896, **29**, 552.
[85] THIELE. — *Ann. Chem.*, 1900, **314**, 300.
[86] FARMER, SCOTT. — *J. Chem. Soc.*, 1929, 172.
[87] BLOMQUIST, MAYES. — *J. Org. Chem.*, 1945, **10**, 134.
[88] REID, YOST. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 1807.
[89] BARBER, ENGLISH. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 1199.
[90] COPE, ESTES, EMERY, HAVEN. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 1199.
[91] OWEN, SMITH. — *J. Chem. Soc.*, 1952, 4035.
[92] BIRCH, DEAN, HUNTER. — *J. Org. Chem.*, 1958, **23**, 1390.
[93] WILD. — « Caractérisation of Organic Compounds », 190.
[93] a) ADAMS. — « Organic Reactions », Vol. **1**, 50.
b) ARNDT, AMENDE. — *Ber.*, 1928, **61**, 1122.
[95] ROBERTS, CHAMBERS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3176.
[96] FUSON, BAUMGARTNER. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3255.
[97] CLOSE. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1455.
[98] BLATT. — *Chem. Rev.*, 1933, **12**, 215.

[99] JONES. — *Chem. Rev.*, 1944, **35,** 335.
[100] KNUNYANTS, FABRICHNYI. — *Chem. Abstr.*, 1951, **45,** 6572.
[101] MEISENHEIMER. — *Ber.*, 1921, **54,** 3206.
[102] DONARUMA, HELDT. — « Organic Reactions », Vol. **11**, 5.
[103] AUWERS, JORDAN. — *Ber.*, 1925, **58,** 26.
[104] KAUFMANN. — *Ann. Chem.*, 1906, **344,** 30.
[105] BROWN, GULICK, SCHMID. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77,** 1094.
[106] KISSMAN, WILLIAMS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72,** 5323.
[107] KHROMOV, BORISOV. — *J. Gen. Chem. U.R.R.S.S.*, 1955, **25,** 136. (tr. 123).
[108] LAREN, SCHACHAT. — *J. Org. Chem.*, 1949, **14,** 254.
[109] SMITH, ANTIONADES. — *Tétrahédron*, 1960, Vol. **9,** 210.
[110] SMITH, SHOWELL. — *J. Org. Chem.*, 1952, **17,** 839.
[111] KOST, ERSHOV. — *J. Gen. Chem.* (*U.R.S.S.*), 1957, **27,** 1722 (tr. 1793).
[112] NISBET. — *J. Chem. Soc.*, 1945, 126.
[113] ERSHOV, KOST, TERENTYEV. — *J. Gen. Chem.* (*U.R.S.S.*), 1957, **27,** 258 (tr. 289).
[114] BUNNETT, GARBISCH, PRUITT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79,** 385.
[115] BUNNETT, ZAHLER. — *Chem. Rev.*, 1951, **49,** 2.
[116] SAUER, HUISGEN. — *Angew. Chem.*, 1960, **72,** 294 et 208.
[117] ELGUERO. — Thèse Montpellier, 1961.
[118] JOHNSON, SHELBERG. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67,** 1745.
[119] PAULING. — « The nature of the chemical bond », 1960, 566 et 200.
[120] DAL MONTE, CASANI, MANCINI, PASSERINI. — *Gazz. Chim. Ital.*, 1956, **86,** 797 et 200.
[121] OTTING. — *Ber.*, 1956, **89,** 2887.
[122] ALBERT. — « Heterocyclic chemistry London », 1959, 199.
[123] HUTTEL, WAGNER, JOCHUM. — *Ann. Chem.*, 1955, **593,** 179 et 257.
[124] BROWN. — *Australy Chem.*, 1955, **8,** 100 et 208.
[125] BRUN. — Thèse Montpellier, 1958.
[126] RICE. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, **42,** 727.
[127] BOHLMANN. — *Ber.*, 1951, **84,** 490.
[128] MAYNADIER. — Diplôme d'Etudes Supérieures, Montpellier, 1957.
[129] GILLAM, STERN. — « Electronic Absorption spectroscopy », 126.
[130] ELDERFIELD, Mc CARTHY. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73,** 975.
[131] SHRINER, FUSON. — « The systematic identification of organic compounds », 126.
[132] « Organic Syntheses », Vol. **31,** 74.
[133] ROBERTS, MAZUR. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73,** 3543.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS 9

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I

— **Transposition dans la série du bicyclo (4, 1, 0) heptane** 13

— **Synthèse de la cycloheptène 1 one 3** 17

— **Partie expérimentale** 20

CHAPITRE II

— **Synthèse des acides tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2'6}$ - $0^{8'10}$) undécène 3 carboxyliques 9** 31

— **Synthèse des acétyl 9 et benzoyl 9 tétracyclo (5, 3, 1 - $0^{2'6}$ - $0^{8'10}$) undécène 3** 34

— **Action du diazomalonate d'éthyle sur le cyclohexène** 36

— **Action de l'acétylacétate d'éthyle sodé et du malonate d'éthyle sodé sur le dibromo 3-5 cyclopentène** 37

— **Partie expérimentale** 40

CHAPITRE III

— **Réarrangement de Beckmann d'oximes de cétones cyclopropaniques** 48

— **Pyrazoles et pyrazolines cyclopropylés et leurs dérivés** 53

— **Partie expérimentale** 60

CONCLUSION 67

Tableaux 69-78

BIBLIOGRAPHIE 79

DEUXIÈME THÈSE :

Propositions données par la Faculté :

« **Méthodes radiocristallographiques appliquées à la détermination de la structure de la pénicilline** »

Vu et approuvé :
Montpellier, le 27 mai 1961.

Le Doyen
de la Faculté des Sciences de Montpellier
B. CHARLES.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 29 mai 1961.

Le Recteur
de l'Académie de Montpellier :
G. RICHARD.

Dépôt légal, 2e trimestre 1961, N° 455.